



ACTUALITES PHARMACUETIQUES



Volume 55, Issue 553, Pages
1-64 (**February 2016**)

 LEMONDEDESPHARMACIENS

 LEMONDEDESPHARMACIENS

 [#LemondedesPharm](https://twitter.com/LemondedesPharm)

Inobservance médicamenteuse : un constat et des risques inquiétants



© F. Couic-Marinière

Françoise COUIC-MARINIER
Docteur en pharmacie

5 rue Aristide-Maillol,
87350 Panazol, France

Adresse e-mail :
marinier.francoise@wanadoo.fr
(F. Couic-Marinière).

L'observance d'un malade à son traitement préventif ou curatif (médicament, changement des habitudes de vie, visites de suivi...) résulte de l'adéquation entre le comportement individuel et les recommandations. Bien naïvement, j'imaginais que tous mes clients au comptoir étaient observants, c'est-à-dire qu'ils prenaient au minimum 24 jours par mois correctement et en totalité leur traitement. Que nenni ! Les chiffres sont alarmants.

En France, l'inobservance coûterait plus de 700 millions d'euros et le mésusage des médicaments, plus de 9 milliards. Les conséquences sont graves pour les patients : 9 000 journées d'hospitalisation et environ 8 000 décès par an y seraient liés. Le taux d'observance moyen serait de 40 % avec des variations énormes en fonction de la pathologie : les bons élèves sont les ostéoporotiques qui, avec un comprimé par semaine, seraient observants à 53 % contre 13 % des patients asthmatiques alors que 63 % des médecins pensent que leurs patients prennent leur traitement antiasthmatique tous les jours [1].

La dichotomie entre les habitudes du patient face à ses médicaments et nos croyances en la matière en tant que professionnels de santé est inquiétante. Un médecin voyant les constantes biologiques non améliorées imaginera plus facilement que le médicament n'est pas assez efficace, et en prescrira donc un autre plutôt que de s'interroger sur la manière dont son patient gère son traitement.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré que l'amélioration de l'observance aurait plus d'impact sur la santé que toute nouvelle découverte médicale potentielle¹. En 2015, la France comptait 15 millions de personnes de plus de 60 ans, 3,5 millions de plus de 80 ans et 15 000 centenaires et dans dix ans, ces chiffres auront doublé¹. Le rôle des pharmaciens est primordial face à cet enjeu majeur de santé publique. Expliquer les traitements, leur action et l'intérêt de les prendre quotidiennement, dédramatiser les effets secondaires, réaliser un suivi de nos clients et les éduquer pour une acceptation et donc une bonne observance de leur traitement, tel est notre défi pour les années qui viennent.

En tant que pharmacien, nous connaissons parfaitement la composition des médicaments, leur utilité, leur efficacité et le suivi nécessaire de chaque pathologie. Nous sommes, de plus, proches de la population. Grâce à cette proximité et au dossier patient, nous sommes les plus à même de comprendre, expliquer, accompagner et faciliter au maximum à nos clients la gestion quotidienne de leurs médicaments, pour les rendre observants et contents de l'être. ▶

[1] Lopez A, Compagnon C. Pertinence et efficacité des outils de politique publique visant à favoriser l'observance. Inspection générale des affaires sociales (Igas). Juillet 2015. www.ars.aquitaine.sante.fr/fileadmin/AQUITAINE/telecharger/04_PS_Struct_sante/402_Educ_therapeutique/Pertinence_efficacite_outils_pol_publicque_07_2015.pdf

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir
de liens d'intérêts.



Rédacteur en chef et président du comité de rédaction

Jacques Buxeraud, Professeur des Universités, Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 87025 Limoges, France
jacques.buxeraud@unilim.fr

Rédacteur en chef adjoint

Sébastien Faure, Professeur des Universités, Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, 49045 Angers, France

Comité scientifique

• François-André Allaert, Professeur, Chaire d'évaluation des allégations de Santé & Cen Nutriment, 21000 Dijon, France

• Francis Comby, Maître de conférences des Universités, Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 87025 Limoges, France

• Marianne Le Reste, Docteur en Pharmacie, Conseiller scientifique en odontologie, 75002 Paris, France

• Annelise Lobstein, Professeur des universités, Laboratoire de pharmacognosie et biologie végétale, Faculté de pharmacie de Strasbourg, Strasbourg, France

• Jean-Michel Mrozovski, Président du Comité de valorisation de l'acte officiel (CVAO), Ivry-sur-Seine, France

• Brigitte Vennat, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Université d'Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France

• Jean-Jacques Zambrowski, Docteur en médecine, Professeur associé, Université René Descartes-Paris V, Consultant en stratégies et économie de la santé, 75006 Paris, France

Comité de rédaction

• Caroline Battu, Pharmacien, 83000 Toulon, France

• Gérald Beylot, Docteur en Pharmacie, 75015 Paris, France

• Stéphane Berthélémy, Docteur en Pharmacie, 17420 Saint-Palais-sur-Mer, France

• Vice-président chargé de la communication de l'Association nationale des étudiants en pharmacie de France, 75008 Paris, France

• Pascal Coudert, Professeur des Universités, Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 63000 Clermont-Ferrand, France

• Françoise Couic-Marinière, Docteur en Pharmacie, 87350 Panazol, France

• Yannick Frullani, Docteur en Pharmacie, 33000 Bordeaux, France

• Sylvie Juvin, Pharmacien, 94300 Vincennes, France

• Yves Michiels, Docteur en Pharmacie, Maître de conférences associé, Faculté de Pharmacie, 21079 Dijon, France

• François Pillon, Pharmacologue, 21000 Dijon, France

Président et directeur
de la publication
Daniel Rodriguez

Directrice des revues
professionnelles
Yasmina Ouharzoune
> y.ouharzoune@elsevier.com

Rédactrice en chef
Elisa Derrien [54 51]
> e.derrien@elsevier.com

Première secrétaire de rédaction
Marie Rainjard [50 42]
> m.rainjard@elsevier.com

Secrétaire de rédaction
Servane Olry [50 48]
> s.olry@elsevier.com

Assistante de la rédaction
Virginie Riou [54 53]
> v.riou@elsevier.com
Fax : 01 71 16 51 59 / 51 81
E-mail : actupharm@elsevier.com

Responsable de production éditoriale
Sophie Levert [54 58]
> s.levert@elsevier.com

Publicité
Jean-Marie Pinson
Directeur des ventes
> j.pinson@elsevier.com
Tél. : 01 71 16 53 10

Nicolas Zarjevski
> n.zarjevski@elsevier.com
Tél. : 01 71 16 51 38
Fax : 01 71 16 51 51

Coordination trafic publicité
Brigitte Delort [53 01]
> b.delort@elsevier.com
Petites annonces
Fabienne Philippe
> f.philippe@elsevier.com
Tél. : 01 71 16 51 30. Fax : 01 71 16 51 51

Responsable marketing
Sonia Tadjdet [53 60]
> s.tadjdet@elsevier.com

Abonnements
Tél. : (33) 01 71 16 55 99
Fax : (33) 01 71 16 55 77
> http://em-consulte.com/infos
Pour tout changement d'adresse,
prière de joindre l'étiquette
d'expédition.

Actualités pharmaceutiques
(10 n°/an + 4 carnets de formation)

• Abonnements individuels
Particuliers : 238 €
• Étudiants (sur justificatif) : 110 €
• Abonnements institutionnels
France : 300 € / UE + Suisse : 381 €
Reste du monde : 381 €
• Prix de vente au numéro : 33 €

Imprimé par : Jouve
53101 Mayenne.

Commission paritaire :
n° 1017 T 81121

ISSN : 0515-3700

Dépôt légal : à parution

Cette publication et son contenu sont protégés par le copyright de Elsevier Masson SAS, et les dispositions suivantes s'appliquent à leur utilisation :

Reproduction de contenus

Aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, saisie dans un système de sauvegarde, ou transmise sous quelque forme que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable de l'éditeur.

Les simples photocopies d'articles isolés sont autorisées pour un usage privé, dans la mesure où les lois nationales relatives au copyright le permettent. L'autorisation de l'éditeur et le paiement de redevances sont obligatoires pour toutes les autres photocopies, y compris les copies multiples ou

systématiques, les copies effectuées à des fins promotionnelles ou de publicité, la revente ou toute autre forme de distribution de documents. Des tarifs spéciaux sont disponibles pour les institutions d'enseignement qui souhaitent faire des photocopies à des fins non commerciales d'enseignement. Les personnes peuvent obtenir les autorisations nécessaires et payer les redevances correspondantes auprès du Centre français d'exploitation du droit de la copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris, France).

Supports dérivés

Les abonnés sont autorisés à effectuer des copies des tables des matières, ou à établir des listes d'articles comprenant des extraits pour un usage interne à l'intérieur de leurs

institutions. L'autorisation de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation en dehors de l'institution. L'autorisation de l'éditeur est requise pour tous autres travaux dérivés, y compris les compilations et les traductions.

Responsabilité

La rédaction se réserve le droit de refuser toute insertion, sans avoir à justifier sa décision. Les propos publiés n'engagent que leurs auteurs. Tous droits de reprographie à des fins de vente, de location, de publicité ou de promotion réservés à l'éditeur.

La responsabilité de l'éditeur ne saurait en aucune façon être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou

autre, ou de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenus dans la présente publication. En raison de l'évolution rapide des sciences médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie. Bien que toutes les publicités insérées dans cette revue soient supposées être en conformité avec les standards éthiques et médicaux, l'insertion de publicités dans ce journal ne constitue aucune garantie ou reconnaissance de qualité ou de la valeur d'un produit ou des déclarations faites par le producteur de celui-ci à propos de ce produit.

Indexation

Revue indexée sur Science Direct, Scopus

Entretien avec Julie Langlois

Le pharmacien, encore plus impliqué dans la lutte contre le VIH !

Ces derniers mois, l'actualité autour du virus de l'immunodéficience humaine a été très riche avec, notamment, l'arrivée des autotests de dépistage en officine et l'autorisation d'un traitement antirétroviral en prévention. L'occasion de faire le point sur le rôle des pharmaciens d'officine dans la lutte contre la maladie et sa prise en charge avec Julie Langlois, pharmacien et secrétaire du groupe médicament/pharmaciens de la Société française de lutte contre le sida.

Actualités pharmaceutiques : Quelles sont les actions menées par la Société française de lutte contre le sida (SFLS) ?

Julie Langlois : La SFLS, qui aura 22 ans cette année, est la société savante qui s'intéresse à la prise en charge du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en France. Elle est constituée de professionnels de santé, médicaux et paramédicaux, qui travaillent de façon pluridisciplinaire à des questions de bonnes pratiques autour de la prise en charge du VIH.

AP : Comment y sont impliqués les pharmaciens ?

JL : Parmi les différents experts membres de la SFLS, des pharmaciens hospitaliers, des médecins infectiologues et quelques pharmaciens officinaux ont créé le groupe médicament/pharmaciens (MP) pour réfléchir autour des bonnes pratiques sur les médicaments du VIH. Pour l'instant, nous avons travaillé essentiellement sur les bonnes pratiques de dispensation des autotests de dépistage du VIH (Advih) en officine. Le groupe MP a intégré le groupe de pilotage de la Direction générale de la santé (DGS) et a été missionné pour former les officinaux. Cela nous a amenés à travailler avec l'Ordre national des pharmaciens (ONP), représentant la profession pharmaceutique,

le Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm), pour la rédaction d'une fiche pratique d'aide à la dispensation, et la Haute Autorité de santé (HAS), qui a rédigé des recommandations pour l'utilisation des Advih dans une stratégie globale.

AP : Quel est votre rôle au sein de cette société ?

JL : Je suis secrétaire du groupe MP, salariée à mi-temps, et coordonne ses travaux sur les autotests. Notre groupe a élaboré plusieurs outils de formation qui peuvent être repris par différents organismes de formation, en particulier un diaporama comportant une importante partie théorique et des cas de comptoir. Par ailleurs, nous avons participé à l'élaboration d'un support de formation à distance. Enfin, comme je l'évoquais précédemment, nous avons contribué à la rédaction d'une fiche pratique élaborée par le Cespharm. Ces différents supports sont disponibles gratuitement en ligne sur notre page internet¹. Par ailleurs, nous les avons mis, en version modifiable, à la disposition des Coordinations régionales de lutte contre l'infection due au VIH (Corevih) et organisé deux sessions de formations de formateurs pour permettre la présence d'un ou plusieurs formateurs compétents sur les autotests dans chaque région. Actuellement, nous recensons

les formations qui ont été organisées afin de faire un retour sur ce point à la DGS. Enfin, nous avons réalisé une enquête en ligne auprès des pharmaciens d'officine. Les résultats sont encore en cours d'analyse dans le cadre d'une thèse, mais il est possible d'avancer que beaucoup d'autotests ont été commandés par les officines françaises même si nous ignorons aujourd'hui combien ont été réellement vendus. Les pharmaciens formés se disent à l'aise, mais demandent plus de communication auprès du grand public afin de mieux faire connaître le dispositif.

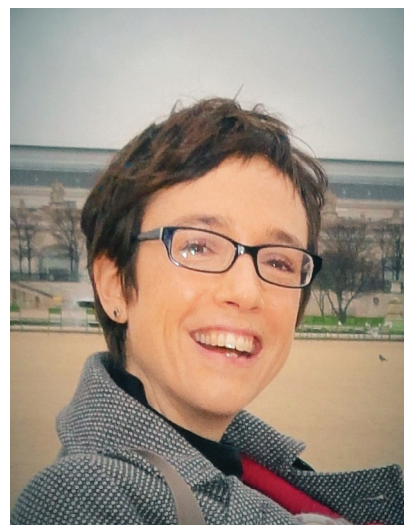
AP : Comment avez-vous accueilli l'arrivée des Advih dans les officines françaises ?

JL : Nous pensons que c'est une étape marquante dans une stratégie de prévention combinée, d'une part, parce que ces dispositifs constituent un nouvel outil élargissant la palette des moyens de dépistage, parmi lesquels il est possible de faire un choix plus ajusté, et, d'autre part, parce que cela donne une très bonne occasion de parler du VIH à la pharmacie. C'est pourquoi les pharmaciens ont été demandeurs de formations pour actualiser et renforcer leurs connaissances, non seulement sur le VIH et les infections sexuellement transmissibles

(IST), mais aussi sur la dispensation des antirétroviraux et des traitements de l'hépatite C². Nul doute que l'arrivée de ces autotests permet au pharmacien de remplir sa mission de santé publique, notamment dans le domaine de la santé sexuelle (prévention, dépistage, contraception...).

AP : Qu'attendez-vous des pharmaciens d'officine concernant le dépistage ?

JL : Nous attendons clairement qu'une demande d'autotest constitue une réelle opportunité de dépistage et de dialogue sur des questions de santé sexuelle. Nous saluons le fait que les pharmaciens soient enfin intégrés au dispositif de réponse à une demande de dépistage. D'autant plus que cela concorde avec la transformation des Centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) et Centres d'information de dépistage et de diagnostic des IST (Ciddist) en Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (Cegidd) où seront dépistées et traitées toutes les IST. Le pharmacien



© J. Langlois

pourra ainsi accompagner cette évolution et informer la population. Nous considérons avoir touché environ 10 000 officines, entre celles qui ont été formées (environ 5 000 en *e-learning* et 1 000 en présentiel), celles qui ont acheté des autotests (9 000) et celles qui ont effectué les deux démarches.

AP : Pour vous, quels sont les principaux besoins des personnes séropositives aujourd'hui ?

JL : Vaste question... Mon point de vue personnel en tant que pharmacienne impliquée dans le milieu associatif est que les personnes sous traitement antirétroviral qui se rendent de plus en plus dans les officines de ville pour la dispensation de leurs médicaments ont besoin de pouvoir en discuter de manière naturelle, sans être jugées par les professionnels de santé ou par la société. L'infection par le VIH est une maladie encore stigmatisée. Pour certains de ces professionnels, il est encore difficile d'être à l'aise avec une personne vivant avec la maladie. Pourtant, les patients ont besoin de disposer d'informations de qualité sur la prise de leurs traitements, les risques d'interactions avec d'autres médicaments, etc.

AP : Que va changer la décision d'autoriser l'usage de Truvada® en prévention de contamination chez les personnes à risque ?

JL : Mon avis personnel, qui est aussi celui de la SFLS, est que Truvada® (*encadré 1*) constituera un outil s'intégrant pleinement dans le concept de prévention combinée, complémentaire du préservatif, du traitement antirétroviral et des dépistages réguliers. Cela

La prophylaxie pré-exposition

Truvada® est une association fixe de deux antirétroviraux, l'emtricitabine (200 mg) et le fumarate de ténofovir disoproxil (245 mg), commercialisée depuis 2005 et indiquée en association avec d'autres molécules pour le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la cytidine alors que le ténofovir est un analogue de l'adénosine monophosphate. L'emtricitabine et le ténofovir sont tous deux dotés d'une activité spécifique sur le VIH (VIH-1 et VIH-2) et le virus de l'hépatite B.

Aux États-Unis, cette combinaison d'antirétroviraux est commercialisée en prophylaxie post-exposition (PrEP) depuis 2013. Deux essais cliniques, PROUD au Royaume-Uni et Ipergay

en France, ont montré que l'association était capable de prévenir environ 86 % des contaminations, résultat qui pourrait être encore amélioré avec une observance optimale, les prises dans l'essai Ipergay n'étant pas systématiques, mais uniquement à la demande.

Cela faisait plusieurs mois que les associations d'aide aux patients infectés par le VIH demandaient la mise à disposition de Truvada® en France pour réduire les risques de transmission du virus. Leur souhait a été entendu par la ministre de la Santé Marisol Touraine qui a confirmé, fin novembre dernier, dans le cadre du débat sur le projet de loi de financement de la Sécurité sociale à l'Assemblée nationale, la possibilité de prescrire ce produit de manière temporaire et sous condi-

tions. Au préalable, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) avait rendu un avis favorable à la mise en place d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour la PrEP réservée « aux personnes à haut risque du VIH par voie sexuelle ».

Ainsi depuis la mi-décembre 2015, Truvada® peut être dispensé aux patients séronégatifs en prévention du risque de contamination par le VIH. Cette spécialité est intégralement prise en charge par l'Assurance maladie.

Si l'intérêt préventif du Truvada® semble indéniable, il convient de ne pas sous-estimer sa iatrogénie à type de céphalées, douleurs gastriques, perte de poids, voire acidose lactique, atteinte hépatique ou rénale.

S.F.

permettra à certains publics de mieux se protéger, comme les hommes ayant des rapports avec des hommes (HSH) ayant des pratiques sexuelles particulièrement à risque ou les populations précaires telles que les prostituées, qui ne peuvent pas toujours négocier le port du préservatif. Pour l'instant, cette option reste encore cantonnée à quelques hôpitaux qui prescrivent et dispensent la prophylaxie pré-exposition (PrEP). Les Cegidd, qui ont l'autorisation de prescrire des antirétroviraux, devraient être impliqués rapidement dans cette prise en charge. Le pharmacien pourrait avoir là aussi un rôle d'explication et d'orientation.

AP : Où en sont les recherches dans la mise au point d'un vaccin ?

JL : Je ne participe pas aux recherches sur le vaccin, mais il faut être bien conscient qu'aujourd'hui, aucun candidat

vaccin n'est identifié pour être commercialisé.

AP : Selon vous, comment évoluera la prise en charge des patients séropositifs ?

JL : Nous pouvons certainement imaginer que, même si le schéma de prise en charge à vie perdure, les médicaments soient à l'avenir plus faciles à prendre, avec moins d'effets indésirables, moins de comprimés, voire que des traitements retard soient proposés, avec des galéniques permettant des prises hebdomadaires ou même mensuelles. L'idée est qu'un maximum de personnes séropositives puissent être placées sous traitement avec une charge virale contrôlée, ce qui leur permettra d'être moins à risque de transmettre le virus à leur partenaire. Cela représente une voie vers une diminution de l'incidence de l'épidémie car aujourd'hui, en France, le chiffre des nouvelles contaminations (6 000 par an) ne recule pas.

AP : Dans ce contexte, quelle part peut prendre le pharmacien ?

JL : Le fait que le pharmacien puisse vendre des autotests lui permet d'orienter ses patients vers les différents acteurs du VIH, de créer des liens avec les réseaux de santé sexuelle et ainsi de travailler avec d'autres acteurs de santé. Depuis que le groupe MP s'est créé à la SFLS, les pharmaciens ont acquis de la visibilité et grâce au déploiement des autotests, ils sont davantage cités dans la prise en charge du VIH. Notre groupe poursuivra sur cette lancée. ▶

Propos recueillis par Sébastien FAURE

Professeur des Universités,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France
sebastien.faure@univ-angers.fr

Notes

¹ www.sfls.aei.fr/Commission-pharmaciens-medicaments

² Les nouveaux antiviraux directs anti-VHC ne sont pas disponibles en officine.

Logiciel

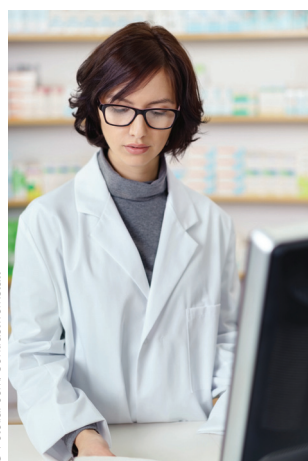
L'Ordre mobilisé contre les ruptures d'approvisionnement

Tout le monde s'accorde naturellement sur le fait que le patient doit avoir accès au médicament qui le soignera. Or la France a connu dix fois plus (soit 438) de ruptures d'approvisionnement de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)¹ en 2014 qu'en 2008. Ces incidents ont duré en moyenne 94 jours. Ils ont concerné 153 références en septembre 2015 (contre 167 en août et 187 en juillet) ; ainsi, 9,9 % des vaccins "manquent" régulièrement. Ils peuvent être imputables à une rupture de stock ou à une rupture de la chaîne de distribution. Les raisons tiennent à des problèmes de production, d'approvisionnement en matières premières et de capacités industrielles.

Les conséquences sont, pour le patient, une perte de chance,

le report d'opérations (faute de produits anesthésiants), voire une potentielle mise en jeu du pronostic vital et, pour le pharmacien, des ressources humaines et financières croissantes consacrées à la recherche de solutions. Pour pallier le problème, les pharmacies se dotent peu à peu d'un logiciel d'alerte, DP-Ruptures qui, au bout de 72 heures, signale automatiquement au fabricant le médicament manquant, ce qui déclenche la recherche d'une solution ; l'industriel aura l'obligation, par décret d'application attendu courant 2016², de répondre. Un tableau mensuel des ruptures est consultable sur le site de l'Ordre national des pharmaciens³.

Environ 3 000 officines ont déjà adopté le DP-Ruptures et elles devraient être 15 000 à 16 000 à le faire fin 2016. Les besoins



© Fotolia.com/Contrastwerkstatt

spécifiques des grossistes-répartiteurs seront, a indiqué Isabelle Adenot, présidente du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOP) « pris en compte dans une version ultérieure du portail, en lien notamment avec leurs futures obligations réglementaires ».

Conformément au principe « qui reçoit un service paie », précise-t-elle, le DP-Ruptures est financé de deux façons : « par les laboratoires exploitants qui utilisent le service [...] pour se conformer à leurs obligations d'information des déclarants de rupture ; par les cotisations ordinaires de la section B (industrie) de l'Ordre, et prochainement de la section C (distribution) ».

Alain NOËL

Notes

¹ Définies en 2012 comme « la rupture de disponibilité d'un médicament dans le réseau de distribution – pharmacie d'officine et PUI [pharmacie à usage intérieur] – au-delà de 72 heures ».

² Article 36 du projet de loi de modernisation du système de santé relatif à la mise en place de mesures fortes dans la prévention et la gestion des ruptures de produits d'intérêt thérapeutiques majeurs.

³ www.ordre.pharmacien.fr

Patrick Errard, reconduit à la présidence du Leem

Patrick Errard a été réélu à la présidence du Leem (Les Entreprises du médicament)¹, poste qu'il occupe depuis le 1^{er} septembre 2013, par le Conseil d'administration du Leem. Il a donc entamé, le 1^{er} janvier 2016, un deuxième mandat d'une durée de deux ans.

Membre du conseil d'administration du Leem depuis 2004, Patrick Errard avait présidé la commission juridique et fiscale de 2010 à 2013 et avait également occupé la fonction de secrétaire du bureau de 2009 à 2013.

Par ailleurs, il est aujourd'hui le directeur général France d'Astellas Pharma.

E.D.

¹ www.leem.org

Élections aux URPS

La France officinale s'est bipolarisée

Sur les quatre professions de santé soumises fin 2015 à l'élection de leurs représentants dans les 17 unions régionales des professionnels de santé (URPS) issues du nouveau découpage administratif, la mobilisation a été de mise chez les pharmaciens avec un taux de 59,40 % de votants, soit 15 610 suffrages exprimés sur 27 856 électeurs. Leur participation, bien qu'inférieure de trois points par rapport à 2010, demeure la plus élevée comparée à celle des médecins (39,92 %), kinésithérapeutes (24,08 %) et dentistes (44,4 %). Au-delà, l'équilibre des forces et l'audience des syndicats en lice sont partout sortis bouleversés. Dans un contexte de difficultés

économiques et de redécoupage régional, le scrutin a été marqué par la progression des syndicats contestataires. Chez les pharmaciens où trois syndicats étaient en compétition, le séisme s'est traduit par une bipolarisation. Appelé à renouveler 165 sièges (contre 227 précédemment) et, sur le plan national, à déterminer la représentativité des syndicats habilités à négocier la future convention pharmaceutique, le scrutin a maintenu la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF) en tête, avec 7 616 suffrages exprimés (48,81 %), qui, en tant que pilier des accords conventionnels, a cependant accusé une érosion de 10,37 % de son électorat. Avec 89 sièges, elle

dispose de représentants dans les 17 régions mais n'est majoritaire que dans 12. Présente dans 14 régions, l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO) fait, à -970 voix près, quasiment jeu égal, voyant son écart avec la FSPF se réduire puisqu'il était, en 2010, de -4 405. Recueillant 6 649 voix, l'USPO accuse une poussée de 13,52 %. Un score qui lui octroie 66 sièges et la présidence de cinq régions. Quant à l'Union nationale des pharmaciens de France (UNPF), elle conserve un pied dans 14 régions, mais passe nationalement sous la barre des 10 % avec 1 342 voix, et perd ainsi sa représentativité.

Serge BENADERETTE

Sensibilisation

La pharmacie, un commerce bien différent des autres



Le 11 janvier dernier, l'Ordre national des pharmaciens a lancé une campagne à destination du grand public : « On a tous une pharmacie dans sa vie ». Son objectif : rappeler que le médicament n'est pas un produit de consommation courante et différencier les pharmacies des autres réseaux de distribution. L'Ordre tente ainsi de contrer une idée qui peu à peu

fait son chemin et qui voudrait qu'il soit concevable de délivrer un médicament hors des pharmacies. Or, comme le rappelle la campagne, « une pharmacie, c'est un lieu de santé de proximité où chaque jour les pharmaciens et leurs équipes conseillent et accompagnent la population [...] ». Chacun en trouve une, au plus proche de son domicile, grâce à un réseau officinal dense. Une campagne d'affichage couvrant l'ensemble des 22 200 officines françaises a donc été lancée. Le dispositif s'appuie également sur la diffusion *via* internet et les réseaux sociaux, mais également au sein des officines qui le souhaitent¹, d'un film qui rappelle que le médicament est un produit de santé qui peut comporter des risques et dont la dispensation nécessite, de ce fait,

l'intervention d'un pharmacien dans une officine.

Pour accompagner cette campagne, le Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm) propose une brochure intitulée *Pourquoi est-ce important de parler avec son pharmacien ?*. Cet outil permet au public de comprendre le rôle du pharmacien dans la sécurité des patients, de percevoir l'enjeu du bon usage des traitements et répond à des questions fréquemment posées. ▶

Élisa DERRIEN

Notes

¹ En téléchargement sur www.ordre.pharmacien.fr et www.onatousunepharmacie.fr

² www.cespharm.fr

Un frottis tous les trois ans

Le cancer du col de l'utérus touche chaque année 3 000 femmes et est à l'origine de 1 000 décès. Le frottis cervico-utérin permet de le dépister très tôt, et donc de le prendre en charge efficacement, mais il permet aussi de détecter des lésions précancéreuses et de les traiter avant qu'elles ne se transforment en cancer. Il doit être réalisé tous les trois ans dès 25 ans et jusqu'à 65 ans. Parce que 40 % des femmes ne font pas de frottis régulièrement, l'Institut national du cancer (Inca)¹ a choisi de lancer, le 22 janvier dernier, une nouvelle campagne d'information. Son objectif est de sensibiliser notamment les femmes âgées de 45 ans et plus qui délaissent peu à peu le dépistage du cancer du col de l'utérus. L'Inca met à la disposition des professionnels de santé des outils spécifiques leur permettant de relayer l'information auprès du public.

E.D.

¹ www.e-cancer.fr

Éducation

Devenir acteur de sa santé : une question de motivation

À l'occasion du colloque « Éducation à la santé, les leviers du changement. Aider les Français à devenir acteurs de leur santé tout au long de leur vie », organisé le 20 novembre 2015, à Paris, au Palais Bourbon, par l'Institut Pasteur de Lille, la Fondation Pileje et l'Association Coopération Santé, une vingtaine d'intervenants a mis en exergue les ressorts du changement. En conclusion, cinq propositions ont été faites : prendre conscience de l'existence de freins et comprendre les déterminants du comportement humain pour adapter les actions ; passer de la prévention (parfois subie) à la promotion de la santé en rendant le

patient acteur et partenaire du bien vivre à long terme ; délivrer des messages de santé positifs, prudents et non contradictoires aux familles, relais indispensables ; faire évoluer les pratiques et les mentalités des professionnels de santé ; reconnaître et rémunérer les actes de prévention et d'éducation thérapeutique.

Les résultats d'une enquête Ifop-Fondation Pileje sur les Français et la prévention ont également été présentés. Si 57 % des personnes ont adopté la majorité des bonnes pratiques, 36 % aimeraient les suivre sans y parvenir et 7 % y sont réfractaires. Les femmes et les plus âgés sont meilleurs élèves en la matière. Deux bonnes pratiques sont



très majoritairement suivies par les Français qui sont 73 % à ne pas fumer (quand 10 % ne cherchent pas à arrêter et 10 % n'y arrivent pas) et 68 % à modérer leur consommation d'alcool (9 % n'ayant pas l'intention de la modifier et 6 % n'y arrivant pas). La lutte contre la sédentarité, la consommation de cinq fruits et

légumes par jour et la pratique d'une activité physique régulière sont des recommandations bien intégrées : elles sont suivies par 28 à 36 % des Français, en motivent 40 à 44 % et sont rejetées par moins de 10 %. En revanche, seuls 42 % des personnes limitent leur consommation de viande rouge ou de charcuterie, 10 % l'envisagent, 29 % s'y essaient avec difficulté et 19 % s'y refusent.

La motivation est le principal levier du changement. Pour 81 % des interrogés, un suivi plus régulier du médecin favoriserait le respect des recommandations alors que 64 % plébiscitent une consultation de prévention imposée par la Sécurité sociale. ▶ E.D.

Prévention

L'élévation de la pression artérielle augmente le risque de diabète

En 2011, le diabète de type 2 affectait 366 millions de personnes à travers le monde et l'on estime qu'il en touchera 552 millions en 2030. Par conséquent, il est particulièrement important de prévenir le diabète pour réduire les maladies cardiovasculaires dont il est responsable.

La relation entre la pression artérielle (PA) et le risque de survenue de nouveaux cas de diabète est imprécise. L'hypertension artérielle (HTA) est associée à une inflammation chronique et à une dysfonction endothéliale qui sont toutes deux des médiateurs du risque de diabète. Il existe donc un rationnel biologique selon lequel une HTA pourrait être à l'origine de nouveaux cas de diabète. Cependant, les conclusions de la trentaine d'études de cohortes qui se sont penchées sur la question ont donné lieu à des conclusions divergentes.



C'est ce qui a conduit Emdin *et al* à tenter d'évaluer à leur tour l'association entre la PA habituelle et le risque de survenue d'un diabète. Pour ce faire, ils ont identifié, à partir des sites de santé présents sur internet, une cohorte de 4,1 millions d'adultes indemnes de diabète et d'affections cardiovasculaires. L'analyse de ces données a été ensuite complétée par la méta-analyse des études prospectives qui s'étaient attachées à rapporter le risque relatif de nouveaux cas de diabète par unité de PA systolique (PAS). Globalement, au sein de la cohorte, une augmentation de 20 mmHg de la PAS et une

élévation de 10 mmHg de la PA diastolique (PAD) étaient respectivement associées à un risque plus élevé de survenue d'un nouveau diabète de 58 et 52 % (hazard ratio [HR] 1,58 ; intervalle de confiance [IC] 95 % [1,56 à 1,59] et HR 1,52 ; IC 95 % [1,51 à 1,54]).

L'association entre une élévation > 20 mmHg de la PAS et la survenue d'un nouveau diabète perdait de sa puissance avec l'avancée en âge et l'augmentation de l'indice de masse corporelle.

Ces estimations sont restées valides même après exclusion des sujets qui s'étaient vus prescrire un traitement antihypertenseur ou hypolipidémiant.

La méta-analyse a porté sur 30 études regroupant, au total, 285 664 participants chez lesquels sont survenus 17 388 nouveaux cas de diabète. Il apparaît que pour une élévation de PAS

> 20 mmHg à la PAS habituelle, le risque relatif de survenue d'un nouveau cas de diabète est de 1,77 (1,53 à 2,05).

Cette étude montre que les sujets qui ont une PA élevée ont un risque accru de voir s'installer un diabète *de novo*. La puissance de l'association a diminué avec l'avancée en âge et l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC).

Des recherches ultérieures permettront de déterminer si le risque observé est ou non modifiable. ■

Robert HAÏAT

© www.jim.fr

Source

Emdin CA, Anderson SG, Woodward M, Rahimi K. Usual Blood Pressure and Risk of New-Onset Diabetes Evidence From 4.1 million Adults and a Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2015 ; 66 : 1552-62.

Claude Huriet salué par l'Académie de médecine

Claude Huriet a été élu membre *honoris causa* de l'Académie de médecine, qui salue ainsi l'implication du médecin et ancien sénateur en faveur de l'évolution de la pratique médicale et de la réglementation de la recherche clinique. La loi Huriet-Sérusclat relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales de 1988, la loi Huriet relative au respect du corps humain de 1994, la loi relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme de 1998 et la loi relative à l'indemnisation de l'aléa médical et à la responsabilité médicale de 2002 sont toutes marquées de son sceau¹.

E.D.

¹ www.legifrance.gouv.fr

Virologie

Des cas de virus Zika en Guyane et Martinique

Les premières personnes contaminées par le virus Zika ont été identifiées en Guyane et en Martinique fin 2015. Le virus, qui sévit principalement dans l'ensemble de la zone intertropicale, appartient à la famille des Flaviviridae du genre Flavivirus. Il se transmet d'homme à homme par l'intermédiaire d'une piqûre de moustique du genre *Aedes*, dont *Aedes aegypti*.

Il convient de détruire les larves ainsi que les gîtes potentiels de reproduction des moustiques autour et dans l'habitat en éliminant ou vidant régulièrement les récipients contenant de l'eau stagnante, de porter des vêtements les plus couvrants possible, d'utiliser des produits

répulsifs adaptés et d'installer des moustiquaires (notamment sur les berceaux et poussettes), des diffuseurs électriques, etc. L'*Aedes* a une activité principalement diurne avec une recrudescence le matin et en fin de journée, ce qui impose de se protéger également la journée.

Les symptômes, quand ils sont présents, sont de type grippal le plus souvent (fièvre, maux de tête et courbatures), auxquels s'ajoutent, dans les trois à 12 jours qui suivent la piqûre, des éruptions cutanées. Le Zika peut également se manifester par une conjonctivite ou une douleur derrière les yeux, ainsi que par un œdème des mains et/ou des pieds. Des complications neurologiques, dont le

syndrome de Guillain-Barré, ont été décrites. Le lien entre le virus et des malformations congénitales est également suspecté, ce qui amène à conseiller aux femmes enceintes résidant ou séjournant dans des zones où il est présent de consulter leur médecin.

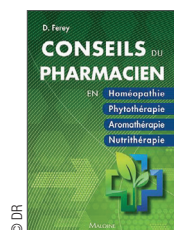
Le traitement repose sur l'utilisation d'antalgiques du type paracétamol (l'utilisation d'aspirine est déconseillée en raison des risques de saignement). Il est également recommandé aux patients de boire beaucoup pour éviter la déshydratation. ■

E.D.

Source

Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. www.sante.gouv.fr

Les conseils du pharmacien en homéopathie, phytothérapie, aromathérapie, nutritérapie

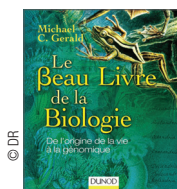


Deborah Ferey

Maloine, 2015, 312 pages

Cet ouvrage permet de proposer une solution naturelle et efficace à tous les problèmes de santé bénins rencontrés à l'officine. Il est destiné à l'ensemble de l'équipe officinale : pharmaciens, préparateurs en pharmacie et étudiants. Classés par ordre alphabétique, 74 conseils sont traités sous forme de fiches claires et synthétiques abordant les points suivants : définition ; signes cliniques ; nécessité d'une consultation médicale ; conseil complet avec différentes alternatives thérapeutiques : homéopathie, phytothérapie, aromathérapie et nutritérapie ; conseils préventifs et règles hygiénodététiques.

Le beau livre de la biologie De l'origine de la vie à la génomique



Michael C. Gerald

Dunod, 2015, 528 pages

Cet ouvrage présente 250 grandes aventures de l'histoire du vivant et des découvertes en biologie, de LUCA, premier ancêtre commun, au séquençage du génome humain. Chaque étape est illustrée par une iconographie de qualité. Les plus grands savants sont présents : Charles Darwin, Louis Pasteur, Gregor Mendel...

L'homme microbiotique

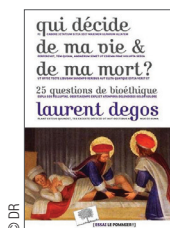


Patrice Debré

Odile Jacob, 2015, 288 pages

Pour Patrice Debré, professeur d'immunologie à l'université Pierre-et-Marie-Curie-Paris-VI, le microbiote est l'une des plus fascinantes énigmes du vivant. Pour lui, « tenter d'en révéler quelques-uns des aspects, c'est entrer au cœur du mystère, c'est dévoiler que l'homme n'est pas seul mais qu'il doit aux multitudes de bactéries, qui vivent pour lui et avec lui, d'avoir franchi les milliards d'années qui le séparent de leur première rencontre. Au-delà, il y a, pour celui qui observe, l'extraordinaire aventure du système immunitaire, qui apprend par les micro-organismes qu'il tolère à résister à ceux qui lui sont dangereux ».

Qui décide de ma vie et de ma mort ? 25 questions de bioéthique



Laurent Degos

La Pommier, 2015, 96 pages

Qui décide de ma vie et de ma mort ? À partir de quel moment l'embryon est-il considéré comme une personne ? Peut-on autoriser les mères porteuses pour un membre de sa famille, un proche, un inconnu ? Le personnel soignant, dont le travail est de sauver la vie de tous, peut-il aider un patient à mourir ? Le don d'organes doit-il rester anonyme ? La famille du défunt n'a-t-elle pas le droit de savoir chez qui vivent les organes du disparu ? Ces questions soulèvent de vives réactions,

même s'il est difficile de se faire une opinion précise sur ces sujets très complexes. Peut-on élaborer des lois générales pour tous ces cas particuliers ? Sans jamais porter de jugement ni imposer son opinion, Laurent Degos nous apporte des éléments de réponses, en documentant chacune des problématiques avec son expérience de soignant et son regard humaniste. Organisées autour de trois thèmes (le début de la vie, la fin de la vie, l'appartenance du corps), ces 25 questions/réponses donnent des clés pour appréhender ce sujet fondamental.

Le guide : préparations orales liquides en pédiatrie

Joël Schlatter

Lavoisier - Médecine Sciences, 2015, 501 pages



Ce guide, au format pratique, apporte, tant aux pharmaciens hospitaliers qu'aux pédiatres, des données leur permettant de concevoir au mieux les préparations de médicaments destinés aux enfants et donc de faire face au manque de médicaments spécifiques à la population pédiatrique. Cet ouvrage présente ainsi plus de 90 monographies de principes actifs. Chaque monographie détaille les indications AMM (autorisation de mise sur le marché) et hors AMM, et les posologies pédiatriques, les propriétés physico-chimiques du principe actif, et près de 200 formulations orales liquides (composition, préparation, conservation, stabilité). Ces informations s'appuient sur des publications scientifiques.

Joël Schlatter est pharmacien hospitalier à l'Hôpital Jean-Verdier - APHP, Hôpitaux universitaires de Paris Seine-Saint-Denis (93).

agenda

Campagne Mars bleu

Mars 2016, Paris et en régions
Mobilisation en faveur du dépistage du cancer colorectal organisée par l'Institut national du cancer (INCa).
Rens. : www.e-cancer.fr

Colloque maladies cardiovasculaires chez les femmes

10 mars 2016, Paris
Journée de sensibilisation et de réflexion à destination des acteurs de santé et du grand public.
Rens. : www.cngof.fr/colloques-congres

Une Jonquille pour Curie

Du 15 au 20 mars 2016, Paris et en régions
Semaine de mobilisation solidaire contre le cancer organisée par l'Institut Curie.
Vente de jonquilles, animations diverses et possibilité de faire un don par téléphone au 3220 (service ouvert début mars).
Nouveautés 2016 : une application mobile pour suivre son activité physique et un dispositif inédit, le Jonquillomètre, qui permet de transformer son énergie en dons au profit de la recherche.
Rens. : www.unejonquillepourcurie.fr

Congrès SFD

Du 22 au 25 mars 2016, Lyon
Congrès 2016 de la Société francophone du diabète.
Rens. : www.congres-sfd.com

Dietecom – Les Journées de nutrition pratique

24 et 25 mars 2016, Paris
Rens. : www.dietecom.com

Parcours du cœur

2 et 3 avril 2016
Manifestation organisée par la Fédération française de cardiologie (FFC), en faveur de la promotion de l'activité physique comme moyen efficace de prévention des maladies cardiovasculaires.
Rens. : www.fedecardio.org

Pharmagora Plus

2 et 3 avril 2016, Paris Expo Porte de Versailles
Rens. : www.pharmagoraplus.com

Médicaments

Nouveaux médicaments

Liptruzet®
Première association
fixe d'ézétimibe et
d'atorvastatine dans la prise
en charge des dyslipidémies.

Liptruzet® est une nouvelle association fixe de deux hypolypémiants : l'atorvastatine, inhibiteur de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase (HMG-CoA réductase), et l'ézétimibe, inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol. Ce nouveau médicament est indiqué dans la prise en charge des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes lorsque l'utilisation d'une association est appropriée chez les patients non contrôlés par une statine seule, mais aussi chez les patients recevant déjà une statine et l'ézétimibe. Il peut être aussi employé comme traitement adjuvant au régime de l'hypercholestérolémie familiale homozygote de l'adulte. Liptruzet® est un comprimé devant être pris le soir au moins deux heures avant ou quatre heures après un traitement par colestyramine. Il existe une contre-indication entre ce médicament et l'acide fusidique par majoration du risque de rhabdomyolyse. De même, la consommation de jus de pamplemousse est déconseillée sous Liptruzet®

et un dosage de la créatine phosphokinase (CPK) doit être réalisé, notamment à l'initiation du traitement.

Laboratoire : MSD France.

Liste I – Remboursement : 65 %.

Présentations :

- Liptruzet® 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé, boîte de 30 comprimés (CIP : 3400928004895), boîte de 90 comprimés (CIP : 3400928004956) ;
- Liptruzet® 10 mg/20 mg, comprimé pelliculé, boîte de 30 comprimés (CIP : 3400928005328), boîte de 90 comprimés (CIP : 3400928005496) ;
- Liptruzet® 10 mg/40 mg, comprimé pelliculé, boîte de 30 comprimés (CIP : 3400928005557), boîte de 90 comprimés (CIP : 3400928005618) ;
- Liptruzet® 10 mg/80 mg, comprimé pelliculé, boîte de 30 comprimés (CIP : 3400928005786), boîte de 90 comprimés (CIP : 3400928005847).

Service médical rendu (SMR) :

important.

Amélioration du SMR (ASMR) :

inexistant – V.

Modifications des
conditions de délivrance,
de remboursement
et/ou de statut

Ketocal® 4/1
Disponible dans
les pharmacies de ville.

Ketocal® 4/1, poudre pour nutrition orale et entérale, est désormais

disponible en ville à un taux de remboursement de 60 % par l'Assurance maladie. Il s'agit d'un aliment diététique indiqué dans le traitement nutritionnel des patients de plus d'1 an lorsqu'un régime cétogène est initié dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'une épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux. Ketocal® présente un ratio lipides/glucides + protéines de 4 pour 1 propre à la production de corps cétogènes assimilables par le cerveau. Il est nécessaire que la prescription initiale et le renouvellement soient effectués par un spécialiste hospitalier, neurologue ou neuropédiatre.

Informations

Nivolumab®
Approbation de la FDA
dans le carcinome rénal
avancé.

Nivolumab®, anticorps monoclonal de type immunoglobuline G4, obtient l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) dans le carcinome rénal avancé chez des patients traités préalablement par un anti-angiogénique. Dans son utilisation intraveineuse, il présente une meilleure survie globale comparativement au traitement de référence, un anti-angiogénique (évérolimus). Nivolumab® constitue le premier inhibiteur PD-1 (*Programmed death-1*), c'est-à-dire agissant en ciblant le système immunitaire via le point de contrôle immunitaire PD-1.

Dengvaxia®
Le vaccin contre la dengue
autorisé au Mexique.

Dengvaxia®, vaccin tétravalent contre les quatre sérotypes du virus de la dengue commercialisé par Sanofi Pasteur, vient d'obtenir son autorisation de mise sur le marché (AMM) au Mexique. Il est indiqué chez les personnes âgées de 9 à 45 ans vivant dans les zones endémiques. Son schéma d'administration est de trois doses réparties à six mois d'intervalle. Des demandes

d'AMM vont désormais être déposées, notamment aux États-Unis et en Europe.

Conseils/
médication
familiale

Smecta® fraise
et Smectalia® stick
Deux nouveaux
antidiarrhéiques.

Le laboratoire Ipsen Pharma développe sa gamme conseil antidiarrhéique avec Smecta® fraise et Smectalia® stick, indiqués dans la diarrhée aiguë mais également dans le traitement symptomatique de la diarrhée chronique et des douleurs liées aux affections œsogastroduodénales et coliques. Smectalia® stick est une solution buvable prête à l'emploi spécifiquement indiquée chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans. À l'arôme caramel/cacao, il peut se prendre pur ou dilué dans un peu d'eau. La posologie est d'un sachet à renouveler après chaque selle non moulée sans dépasser la prise de six sticks par jour. Smecta® fraise est une poudre à l'arôme fraise dédiée au nourrisson et à l'enfant. En cas de diarrhée aiguë, sa posologie est de deux sachets par jour pendant trois jours, puis d'un sachet par jour en chronique chez l'enfant de moins d'1 an, et de quatre sachets par jour pendant trois jours, puis de deux sachets par jour si besoin en chronique chez l'enfant de plus d'1 an. Il est important de préciser que pour ces deux nouvelles spécialités, il convient d'espacer la prise de tout autre médicament d'au moins deux heures.

Laboratoire : Ipsen Pharma.

Non listé – non remboursé.

Présentations :

- Smectalia® suspension buvable en sachet, boîte de 12 sticks de 10 g, ACL 3000787 ;
- Smecta® fraise, poudre pour suspension buvable en sachets, boîte de 12 sachets, ACL 3400930007907.

Nouveaux groupes génériques inscrits au Répertoire officiel	
Principes	Molécule(s) ou associations de principes actifs
Krenosin® 6 mg/2 mL, solution injectable	Adenosine 6 mg/2 mL, solution injectable
Endoxan® 500 mg – 1 000 mg, poudre pour solution injectable	Cyclophosphamide 500 mg - 1 000 mg, poudre pour solution injectable
Cymbalta® 30 mg - 60 mg, gélule gastro-résistante	Duloxétine 30 mg - 60 mg, gélule gastro-résistante
Relpax® 20 mg – 40 mg, comprimé pelliculé	Eletriptan 20 mg - 40 mg, comprimé pelliculé
Arcoxia® 30 mg – 60 mg – 90 mg – 120 mg, comprimé pelliculé	Etoricoxib 30 mg - 60 mg - 90 mg - 120 mg, comprimé pelliculé
Zyvoxid® 2 mg/mL, solution pour perfusion	Linézolide 2 mg/mL, solution pour perfusion
Kaletra® 100/25 mg – 200/50 mg, comprimé pelliculé	Lopinavir/Ritonavir 100/25 mg – 200/50 mg, comprimé pelliculé
Lyrica® 225 mg, gélule	Prégabaline 225 mg, gélule
Exelon® 4,6 mg/24 heures – 9,5 mg/24 heures, dispositif transdermique	Rivastigmine 4,6 mg/24 heures – 9,5 mg/24 heures, dispositif transdermique
Vfend® 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	Voriconazole 200 mg, poudre pour solution pour perfusion

Pediakid® gummies multivitaminés

Vitamines pratiques et ludiques pour les enfants.

Les laboratoires Ineldea ont mis au point un complément alimentaire destiné à l'enfant dès l'âge de 3 ans : Pediakid® gummies multivitaminés. Sa formule associe 14 vitamines et minéraux (A, C, E, K, B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₈, B₉, B₁₂, sélénium et zinc) qui contribuent à réduire la fatigue et à soutenir le fonctionnement immunitaire. Il se compose d'un extrait breveté de 22 fruits et légumes (Oxynea®), dont les apports sont souvent insuffisants dans l'alimentation pédiatrique. Aux arômes naturels d'orange et de cerise, ce complément alimentaire dépourvu de gélatine animale, de gluten, de lactose et de conservateur se présente sous une forme pratique et ludique (petits ours-gummies gélifiés). La posologie recommandée est d'une à trois gommes par jour pour l'enfant de 3 à 6 ans et de quatre à six gommes par jour entre 7 et 12 ans.

Laboratoire : Ineldea.

Non listé – non remboursé.

Présentation : Pediakid® gummies multivitaminés, pilulier de 60 ours-gummies, ACL, prix de vente conseillé 8,50 €.

Parapharmacie

Avène Tolérance extrême® Nouvelle gamme cosmétique stérile.



Les laboratoires dermatologiques Avène ont développé la gamme Avène Tolérance extrême®, des soins permettant de préserver au mieux le microbiote de la peau, donc son bon équilibre, et qui bénéficient de la technologie cosmétique stérile. Ils sont donc exempts de conservateurs, tensioactifs, parfums mais également de régulateurs de pH. L'emploi de sept ingrédients maximum nécessaires à une hydratation optimale est admis sans

que cela ne perturbe la peau. Ces ingrédients dits physio-compatibles, c'est-à-dire physiologiquement proches de la composition de la peau, sont représentés par l'eau thermale d'Avène, la glycérine, un agent hydratant fixant l'eau dans la peau et des émoullients (triglycérides, squalane, beurre de karité, huile de carthame) apportant à la fois un confort et une protection à la peau. Enfin, la gamme Tolérance extrême® dévoile une texture physio-fine reproduisant le film hydrolipidique cutané.

Cette gamme hydratante comprend quatre soins : le lait nettoyant, soin nettoyant et démaquillant douceur grâce à l'action des microgouttelettes de lipides ; l'émulsion, pourvue d'une texture lactée fraîche enrichie en eau thermale d'Avène, adaptée aux peaux normales à mixtes ; la crème, développée pour les peaux nécessitant davantage de confort tout en ne laissant pas de fini gras ; enfin, le masque, un soin apaisant et hydratant intense s'appliquant sur le visage en couche épaisse pendant 5 minutes.

Laboratoire : Avène.

Non listé – non remboursé.

Présentations :

- Avène Tolérance extrême® Lait nettoyant, tube 200 mL, ACL, prix de vente conseillé 16,10 € ;
- Avène Tolérance extrême® Émulsion, tube 50 mL, ACL, prix de vente conseillé 17,50 € ;
- Avène Tolérance extrême® Crème, tube 50 mL, ACL, prix de vente conseillé 17,50 € ;
- Avène Tolérance extrême® Masque, tube 50 mL, ACL, prix de vente conseillé 17,80 €.

René Furterer Lumicia® Une gamme révélatrice de lumière pour le cheveu.

Le laboratoire René Furterer a lancé la gamme Lumicia® qui apporte de la brillance au cheveu, en favorisant une diffusion optimale de la lumière tout au long de la fibre, mais facilite également le démêlage. Sa formule, dépourvue de silicone, se compose d'alcoolat de Fioravanti, un macérat de 11 plantes



resserrant les écailles du cheveu tout en prévenant le dépôt de particules et facilitant le démêlage ; vinaigre d'acérola, riche en vitamine C et en acides de fruits, lissant les écailles du cheveu grâce à son pH acide tout en neutralisant le calcaire ; vitamine B₅, la "vitamine du cheveu" qui lui apporte douceur et souplesse. Cette nouvelle gamme associe trois soins : un shampooing, à la texture mousse aérienne réfléchissant particulièrement la lumière ; un baume démêlant, hydratant, illuminant la chevelure, s'appliquant après le shampooing sur cheveux essorés et se rinçant abondamment ; enfin, le vinaigre de brillance, qui constitue la dernière étape du rituel de lumière.

Laboratoire : René Furterer.

Non listé – non remboursé.

Présentations :

- René Furterer Lumicia® shampooing, tube 200 mL, ACL 3282 770 073904, EAN 34013 60005754, prix de vente conseillé 10,50 € ;
- René Furterer Lumicia® baume, tube 150 mL, ACL 3282 770 073942, EAN 34013 60005785, prix de vente conseillé 14,40 € ;
- René Furterer Lumicia® vinaigre de brillance, spray 150 mL, ACL 3282 770 073 959, EAN 34013 6000 5792, prix de vente conseillé 16,25 €.

Elancyl Slim Design® Complexe anticapitons.

Elancyl Slim Design® est un nouveau produit minceur présentant une association unique du complexe caféine 3D, qui s'attaque à la rigidification des tissus



et garantit ainsi un lissage visible des capitons. Ce complexe associe trois actifs : le lierre, qui renforce l'élasticité et la fermeté de la peau ; la caféine, qui déstocke les lipides ; le salacia, qui agit contre la rigidification du tissu conjonctif. Il est ainsi admis qu'Elancyl Slim Design® agit en trois dimensions puisqu'il cumule une activité de déstockage des lipides, de drainage des tissus mais aussi de dé-rigidification des fibres péri-adipocytaires. Il convient d'utiliser ce produit le matin selon une méthode de massage appropriée : il

s'applique après la douche sur une peau sèche ; il faut ensuite remonter de part et d'autre de la cuisse en imprimant des pressions simultanées appuyées, rapides et rythmées ; enfin, il est préconisé d'effectuer un pincer-rouler vertical et/ou transversal sur les zones à traiter.

Laboratoire : Elancyl Laboratoire.

Non listé – non remboursé.

Présentation : Elancyl Slim Design®, flacon 200 mL, ACL 3401 360002 166.

Modilac Expert® Mon 1^{er} dessert sans lait Un dessert pour les nourrissons allergiques.



Le laboratoire Modilac a développé un dessert gourmand sans lait dédié aux nourrissons allergiques aux protéines de lait de vache. Il s'agit d'un dessert formulé à base de protéines de riz hydrolysées, c'est-à-dire exempt de protéines de lait de vache mais aussi dépourvu de lactose et de gluten. Adapté dès l'âge de 6 mois et jusqu'à 3 ans, Modilac Expert® Mon 1^{er} dessert sans lait, saveur cacao ou vanille, s'intègre progressivement à l'alimentation de l'enfant. Il convient de mélanger un sachet de préparation dans 90 mL d'eau avant de laisser reposer 3 minutes.

Laboratoire : Modilac.

Non listé – non remboursé.

Présentations :

- Modilac Expert® Mon 1^{er} dessert sans lait saveur cacao, boîte de 12 sachets, ACL 6004701, EAN 357 273 120 0778, prix de vente conseillé 8 € ;
- Modilac Expert® Mon 1^{er} dessert sans lait saveur vanille, boîte de 12 sachets, ACL 6004705, EAN 357 273 120 0761, prix de vente conseillé 8 €.

par Typhaine ROBERT
Pharmacien, Châteaulin (29)
typhaine.robert@hotmail.fr

On vous demande, sachez répondre

Cette rubrique, "questions de comptoir", est conçue pour vous apporter des éléments de réponse éclairée face aux multiples questions

que vous posez quotidiennement vos patients au comptoir de l'officine, dans le vaste domaine de la santé.

Isabelle NOUGIER
Docteur en pharmacie

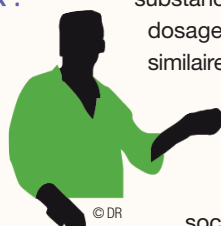
126 rue François-Perrin,
87000 Limoges, France

Traitement de substitution aux opiacés

Mon compagnon est traité par du Subutex®. Pourra-t-il un jour arrêter ce traitement ?

♦ La réponse du pharmacien

La prescription d'un médicament de substitution confirme le diagnostic d'une dépendance majeure aux opiacés, souvent à l'héroïne. Cette addiction est une maladie chronique avec des conséquences délétères sur le plan physique, psychologique et social. L'instauration de la substitution permet de limiter les dégâts liés à la consommation de la drogue et de rendre plus supportable la dépendance. Cette stratégie thérapeutique médicamenteuse est fondée sur l'administration d'une



substance – méthadone ou buprénorphine haut dosage – dont l'activité pharmacologique est similaire à celle du produit addictif sans toutefois générer de syndrome de manque, de défonce ou d'euphorie. Ce traitement doit s'inscrire dans une prise en charge globale médico-psychosociale basée sur des stratégies de soins personnalisés à court, moyen ou long terme.

Un arrêt ne pourra être envisagé qu'après une évaluation rigoureuse de la volonté du patient à affronter sa dépendance et des objectifs du traitement de substitution, à savoir une amélioration notable et durable de la santé du patient et de sa qualité de vie.



© Fotolia.com

Thérapie cognitive comportementale

J'essaie d'arrêter de fumer en utilisant des patches de nicotine mais c'est difficile car je suis anxieux. Mon médecin m'a conseillé de faire une thérapie cognitive comportementale. Qu'en pensez-vous ?

♦ La réponse du pharmacien

Les solutions pour arrêter de fumer sont nombreuses : traitements de substitution nicotinique, cigarette électronique, médecines douces... Mais la réussite du sevrage dépend de la motivation, du choix et de l'adhésion à la méthode proposée ainsi qu'à la prise en charge des éventuelles comorbidités associées (anxiété, dépression...). Faire appel à plusieurs techniques multiplie les chances de réussite et prévient les rechutes. Les thérapies cognitives comportementales (TCC) représentent un outil thérapeutique de choix,



efficace dans la prise en charge des addictions avec ou sans substances. Les TCC aident la personne à faire face au *craving*, qui désigne l'envie irrésistible et urgente de consommer une substance ou de répéter un comportement addictif. Ce besoin

impérieux est déclenché par un stimulus lié à la substance ou au comportement. Les TCC sont des techniques d'exposition : le patient, confronté à des situations de consommation, travaille sur ses ressentis afin d'apprendre à développer des stratégies pour y faire face.

Au fil des séances, il perçoit que son envie de consommer est liée à un ensemble de phénomènes internes situationnels qu'il peut identifier et contrôler. La mise en place de stratégies alternatives à la consommation permet une diminution notable des envies d'usage.



© Fotolia.com

Adresse e-mail :
pharmacie.nougier-rateau@
perso.alliadis.net
(I. Nougier).



© Fotolia.com

Dépistage

Pouvez-vous m'expliquer la signification des termes Trod VIH et VHC ?

♦ La réponse du pharmacien

Les Trod sont des tests rapides d'orientation diagnostique utilisés dans une stratégie de dépistage rapide de virus responsables de maladies graves comme l'hépatite C (virus de l'hépatite C [VHC]) ou le sida (virus de l'immunodéficience humaine [VIH]). Ce sont des tests unitaires lisibles par l'utilisateur et facilement réalisables, donnant un résultat dans un délai de 5 à 30 minutes. Ils peuvent être effectués sur des prélèvements de sang, de salive, de plasma ou de sérum en fonction de la ou des matrices recommandées par le fabricant. En cas de résultat positif, il est nécessaire de réaliser une sérologie en laboratoire (test Elisa) afin de confirmer la contamination. L'utilisation des Trod s'intègre dans une démarche de santé publique ;



© DR

elle permet de dépister davantage de personnes, de traiter précocement avec des thérapies efficaces et de réduire le réservoir de virus. Ces tests s'adressent en priorité à une population éloignée des structures de dépistage ou à une population dite "à risques de contamination". Les autotests de dépistage du VIH (Advih) sont désormais disponibles en pharmacie de ville et leur dispensation doit s'accompagner de recommandations particulières. Les Trod peuvent également être utilisés par des professionnels de santé impliqués dans des réseaux de soins ou de programmes de réduction des risques ou encore au sein d'associations de lutte contre le sida, dans les permanences d'accès aux soins de santé (Pass) et dans les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (Caarud).



© Fotolia.com

Binge drinking

Je pense que mon fils, adolescent, pratique le binge drinking. Comment lui faire comprendre que cela est dangereux ?

♦ La réponse du pharmacien

Le *binge drinking* consiste à ingérer rapidement une quantité importante d'alcool. Cette conduite d'alcoolisation massive, adoptée par un grand nombre d'adolescents, peut se révéler très dangereuse pour leur santé. Une consommation excessive d'alcool provoque des nausées, des vomissements, de la somnolence, de l'endormissement, avec des risques majeurs d'étouffement et de coma éthylique. L'intoxication aiguë à l'alcool induit également des troubles neuropsychiques (troubles de l'équilibre et de la mémoire, confusion, agitation,



© DR

agressivité...) ainsi que la perte de tout contrôle, responsable d'accidents, d'agressions sexuelles ou physiques, et de suicides. La vulnérabilité de l'adolescent aux effets délétères des substances psychoactives (alcool, tabac...) est liée à l'immaturation de son cortex préfrontal (zone du cerveau traitant les informations avec prise de décision), la fin de la maturation s'achevant vers 25 ans. La précocité des consommations induit des altérations neurobiologiques qui conduisent à l'âge adulte vers la dépendance, avec une grande difficulté à contrôler ses envies de consommer. L'entourage de l'adolescent (parents, professionnels de santé, intervenants en milieu scolaire et universitaire...) doit se mobiliser pour informer.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Modification d'un traitement contre l'ostéoporose

Une patiente de 67 ans, traitée depuis trois ans par bisphosphonate suite à une fracture du poignet et la découverte d'une ostéoporose pathologique, présente des tassements vertébraux. Une modification de son traitement s'impose.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS

Mots clés - acide alendronique ; calcium ; cholécalciférol ; ostéoporose ; téraparatide

Modification of a treatment for osteoporosis. A 67-year-old patient, treated for three years with bisphosphonate following a wrist fracture and the discovery of pathological osteoporosis, is presenting vertebral collapse. A modification of her treatment is required.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS

Keywords - alendronic acid; calcium; cholecalciferol; osteoporosis; teriparatide

Françoise
COUIC-MARINIER^{a,*}
Docteur en pharmacie

François PILLON^b
Pharmacologue

^a5 rue Aristide-Maillol,
87350 Panazol, France

^b17 boulevard de Brosses,
21000 Dijon, France

L'ostéoporose est la plus fréquente des ostéopathies métaboliques. Elle est caractérisée par une faible masse osseuse et une altération de l'architecture de l'os. Cette fragilité osseuse peut être à l'origine de fractures.

L'ostéoporose primitive (sénile, post-ménopausique) se distingue de l'ostéoporose secondaire (maladies endocriniennes, médicaments, toxiques...). Les facteurs de risque clinique d'ostéoporose sont l'âge, un faible indice de masse corporelle (IMC), un antécédent de fracture de fragilité (hanche, poignet, vertèbre) ou un antécédent parental de fracture de hanche, la prise de glucocorticoïdes, le tabagisme et la consommation d'alcool > 3 verres/jour. Les causes d'ostéoporose secondaire sont notamment la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, l'hypogonadisme non traité, une immobilisation prolongée, un diabète de type 1, des troubles thyroïdiens, une bronchopneumopathie chronique obstructive et une transplantation d'organe.

L'ostéoporose est la plupart du temps asymptomatique mais peut se manifester par des tassements vertébraux ou des fractures consécutives à un traumatisme mineur (extrémité inférieure du

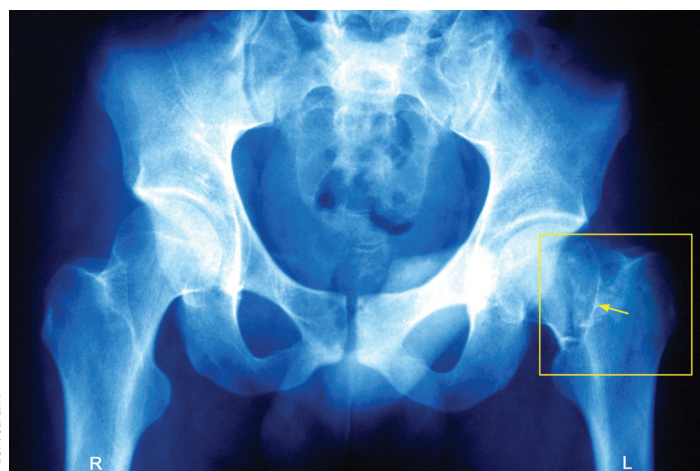
radius ou supérieure du fémur).

Le médecin doit éliminer un diagnostic différentiel (hyperparathyroïdie, ostéomalacie, hémochromatose) et confirmer le diagnostic. C'est ce que permet l'ostéodensitométrie qui mesure la densité minérale osseuse (DMO) généralement sur deux sites : le rachis lombaire et la hanche (col du fémur). La DMO (g/cm²) individuelle est ensuite comparée à la DMO moyenne d'une population d'adultes jeunes. La différence, appelée le T-score, exprimée en nombre d'écart-type (ET), définit

l'atteinte : > -1 ET : normal ; entre -1 et -2,5 ET : ostéopénie ; < -2,5 ET : ostéoporose ; < -2,5 ET et présence d'une ou plusieurs fractures : ostéoporose sévère.

Profil et historique de la patiente

Madame D. ne présente pas d'antécédents particuliers. Il y a trois ans, elle a eu une fracture du poignet qui a nécessité un traitement par Fosamax[®] 70 une fois par semaine. La patiente a néanmoins présenté deux tassements vertébraux. Le rhumatologue a donc décidé de



L'ostéoporose est la plupart du temps asymptomatique mais peut se manifester par des tassements vertébraux ou des fractures consécutives à un traumatisme mineur.

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
marinier.francoise@wanadoo.fr
(F. Couic-Marinier).



Figure 1. Traitement anti-ostéoporotique.

changer la stratégie thérapeutique en introduisant Forsteo® pour une durée de deux ans. Madame D. est très inquiète à l'idée de réaliser elle-même ses injections.

Recevabilité de l'ordonnance

L'ordonnance émane d'un médecin spécialiste en rhumatologie. Datée, signée et renouvelable pour six mois, elle est recevable (figure 1).

Questions préalables

« Prenez-vous d'autres traitements (même en automédication) ? »

Réponse : « Non, pas en ce moment. J'arrête tout le reste et j'essaie cela. »

Analyse du traitement

♦ **Forsteo®** : le tériparatide représente la séquence active de la parathormone humaine endogène. La parathormone (PTH), hormone endogène de 84 acides aminés, est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique au niveau osseux et rénal. La PTH stimule la formation osseuse par effet direct sur les cellules qui en sont respon-

sables (ostéoblastes), augmentant indirectement l'absorption intestinale et la réabsorption tubulaire du calcium, ainsi que l'excrétion rénale du phosphate.

♦ **Ideos®** : le calcium associé au cholécalficérol est prescrit pour contrecarrer l'ostéoporose installée.

Effets indésirables

♦ **Forsteo®** : troubles digestifs, musculaires et cardiovasculaires ; réactions au point d'injection.

♦ **Ideos®** : hypercalciurie.

Signes d'alerte

Une orientation de la patiente chez son médecin traitant ou un service d'urgences est nécessaire en cas de :

- vertiges, hypotension orthostatique (Forsteo®) ;
- manifestation allergique (réaction cutanée, œdème...).

Suivi du traitement

♦ **Efficacité** :

- absence d'apparition d'une nouvelle fracture ;
- réalisation d'une ostéodensitométrie de contrôle tous les deux ans.

♦ Tolérance :

- phosphatases alcalines (Forsteo®) et toutes les constantes hépatiques avant la mise en route du traitement, trois mois après, puis tous les ans ;
- cholestérol, calcium et acide urique (Forsteo®) ;
- surveillance de la fonction rénale.

Médicaments d'automédication à proscrire

Avec ce traitement, il convient d'éviter :

- la prise de tout médicament inducteur enzymatique, notamment de millepertuis ;
- la consommation d'aliments à base d'acide oxalique (oseille, rhubarbe...), de phosphate et d'acide phytique (son, pain complet) (Ideos®).

Chronobiologie du traitement (sauf indication médicale contraire)

♦ **Forsteo®** : 20 microgrammes une fois par jour, par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen (encadré 1). Pour ne pas oublier de prendre Forsteo®, il convient d'effectuer l'injection chaque jour à peu près à la même heure. Un manuel d'utilisation est disponible pour apprendre à utiliser correctement le stylo.

♦ **Ideos®** : sucer ou croquer deux comprimés par jour, de préférence à 10 h et jamais pendant le petit déjeuner pour éviter une précipitation de calcium au niveau rénal, et le soir, pendant ou en dehors du dîner.

Ce qu'il ne faut surtout pas oublier de préciser

Le traitement ne doit jamais être arrêté sans avis médical.

Les analyses biologiques doivent être faites très régulièrement.

Si un prélèvement sanguin doit être effectué, la patiente doit le prévoir au moins 16 heures après la dernière injection de Forsteo®.

Encadré 1. Recommandations concernant l'injection de Forsteo®

◆ **L'injection de téraparotide (Forsteo®) doit être pratiquée** aux heures des repas, peu de temps après avoir sorti le stylo du réfrigérateur où celui-ci doit être remplacé immédiatement après utilisation. À chaque injection, une nouvelle aiguille doit être utilisée ; elle sera jetée après usage. Le stylo ne doit jamais être conservé avec l'aiguille fixée dessus. Les aiguilles à injection ne sont pas fournies, aussi les aiguilles pour stylo injecteur d'insuline des laboratoires Becton-Dickinson peuvent-elles être utilisées. Le stylo Forsteo® ne doit jamais être partagé avec qui que ce soit.

◆ **Forsteo® ne doit pas être utilisé** après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le stylo. Il faut le conserver au réfrigérateur entre + 2° et + 8 °C, à distance du compartiment à glace pour éviter la congélation. S'il a été congelé inopinément, il devient

inutilisable. Tant qu'il est conservé à la bonne température, le produit peut être employé dans un délai de 28 jours après la première injection. Selon la réglementation en vigueur, chaque stylo doit être jeté au bout de ce délai, même s'il n'est pas complètement vide. Le stylo doit également être écarté si la solution qu'il contient, normalement incolore et limpide, présente des particules solides ou si elle est trouble ou colorée.

◆ **Si, par erreur, la dose utilisée est trop importante**, il convient de contacter le médecin ou le pharmacien. En cas d'oubli ou d'impossibilité de prendre Forsteo® à l'heure habituelle, le médicament doit être injecté dès que possible le même jour. La dose ne doit pas être doublée. Il ne faut en aucun cas réaliser plus d'une injection par jour.



Privilégier les aliments riches en calcium tels que les laitages, les graines de sésame, les oléagineux ou les sardines à l'huile permet de lutter contre l'ostéoporose.

Le jour d'un prélèvement sanguin comportant un bilan lipidique, il faut respecter un jeûne d'au moins 12 heures (en cas de prise de sang prévue à 8 h du matin, la dernière prise alimentaire doit être effectuée à 20 h) et éviter toute activité sportive importante 48 heures avant.

En cas de vertiges ou d'étourdissements, il convient d'éviter de conduire une voiture.

Conseils associés

Le pharmacien doit recommander à la patiente de :

- pratiquer régulièrement une activité physique ;

Encadré 2. Eaux riches en calcium

- Hépar® : 555 mL/L.
- Contrex® : 467 mL/L.
- Salvetat® : 253 mL/L.
- San Pellegrino® : 208 mL/L.
- Thonon® : 103 mL/L.
- Arviel® : 170 mL/L.

- privilégier les aliments riches en calcium tels que le parmesan, le gruyère, l'emmental et les autres laitages, les graines de sésame, les oléagineux, les poissons avec leurs arêtes (idéalement, les sardines à l'huile ou autres poissons entiers en boîte), les épices en poudre (thym séché, cannelle de Ceylan), les céréales (riz soufflé, flocons d'avoine) et certaines eaux de boisson (*encadré 2*) ;
- consommer des aliments riches en vitamine D₃ tels que les huiles de foie de poisson, les poissons gras, les laitages et le beurre ;
- éviter l'alcool ;
- proscrire le tabac ;
- prévenir les chutes par une alimentation riche en protéines et un aménagement de l'habitat ;
- prendre des compléments alimentaires en association au traitement à base de vitamine K ou d'ipriflavone. ▶

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Le RCP, un référentiel de prescription et de dispensation

avant-propos

Un marqueur de l'exigence en sécurité sanitaire

Sommaire

Dossier coordonné par

Jacques Buxeraud
Professeur des Universités

Un marqueur de l'exigence en sécurité sanitaire 19

Michel Deysson, Jacques Buxeraud

Conditions administratives pour la commercialisation des spécialités pharmaceutiques en France 20

Olivier Naves, Michel Deysson, Jacques Buxeraud

Le résumé des caractéristiques du produit au cours du temps 22

Olivier Naves, Michel Deysson, Jacques Buxeraud

Information et promotion des médicaments : naissance et évolution de la réglementation 24

Olivier Naves, Michel Deysson, Jacques Buxeraud

Le RCP, reflet de l'approche en matière de sécurité du médicament 27

Olivier Naves, Michel Deysson, Jacques Buxeraud

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est, aujourd'hui plus que jamais, un outil de travail indispensable à tout professionnel de santé devant prescrire, délivrer ou utiliser une spécialité pharmaceutique. Les pharmaciens et les médecins sont régulièrement amenés à le consulter. Le RCP est un document incontournable à l'officine. Fiable, structuré et à caractère réglementaire, il regroupe toutes les informations scientifiques disponibles sur les spécialités et permet donc d'en assurer le bon usage. Le pharmacien y trouve les données qui lui sont utiles pour sécuriser l'acte pharmaceutique et renseigner son patient : forme/présentation et composition du médicament, indications, posologie/mode d'administration, contre-indications, mises en garde/précautions d'emploi, interactions, fertilité/grossesse/allaitement, conduite/utilisation de machines, effets indésirables, surdosage, pharmacodynamie, pharmacocinétique, sécurité préclinique, modalités de conservation, prescription/délivrance/prise en charge et coordonnées du laboratoire.

Les circonstances de la création, relativement récente, du RCP et son évolution sont à mettre en relation avec des exigences en termes de sécurité sanitaire toujours plus contraignantes en France et en Europe. Les progrès scientifiques, techniques et thérapeutiques sont des facteurs qui contribuent au renforcement continu et nécessaire de la surveillance autour du médicament. De plus, les crises sanitaires, largement relayées et commentées, ont constitué des électrochocs permettant aux pouvoirs publics, malgré les dommages occasionnés, de progresser considérablement dans ce domaine. Ces événements, même s'ils sont regrettables, ont donc été "utiles" : la forte implication des médias, l'action du Parlement européen, les demandes des industriels et les fortes attentes des usagers ont placé la défense de la santé publique au premier plan des préoccupations. En effet, dans une



société où les promesses de progrès rendent de plus en plus intolérables la maladie, la douleur ou la dégénérescence, l'accident thérapeutique, vécu comme un échec, est vivement rejeté¹.

¹ Ce dossier a été rédigé à partir de la thèse pour le diplôme d'État de docteur en pharmacie d'Olivier Naves, L'évolution dans l'exigence de sécurité sanitaire au travers de la procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et par sa traduction dans le résumé des caractéristiques du produit au cours du temps, présentée et soutenue publiquement le 24 mars 2014 à la Faculté de pharmacie de Limoges.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Michel DEYSSON
Docteur en pharmacie

Jacques BUXERAUD*
Professeur des Universités

Faculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex, France

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

Conditions administratives pour la commercialisation des spécialités pharmaceutiques en France

Olivier NAVES^a
Docteur en pharmacie

Michel DEYSSON^b
Docteur en pharmacie

Jacques BUXERAUD^{b,*}
Professeur des Universités

^a5 rue Gustave-Flaubert,
87000 Limoges, France

^bFaculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

Du remède secret à la spécialité pharmaceutique, les exigences concernant le médicament se sont accrues au fil du temps dans le but de garantir aux patients une sécurité d'utilisation maximale. La procédure d'autorisation de mise sur le marché fixe dorénavant les conditions et précautions d'emploi de toute spécialité disponible.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - autorisation de mise sur le marché ; sécurité sanitaire ; spécialité pharmaceutique ; visa

Administrative conditions for the sale of proprietary medicines in France. From secret remedies to proprietary medicines, regulations concerning drugs have increased over time in order to guarantee patients maximum safety. The marketing authorisation procedure now stipulates the conditions and precautions of use of all available medicines.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - approval; health safety; marketing authorisation; proprietary medicine

Références

[1] Trouvin JH. L'évolution de l'expertise du médicament. Les tribunes de la santé. 2010;27:61-78.

[2] Warolin C. Le remède secret en France jusqu'à son abolition en 1926. Rev Hist Pharm. 2002;334:229-38.

[3] Bonnemain H. Remèdes secrets. Rev Hist Pharm. 2001;332:471-6.

[4] Loi du 23 juin 1857 sur les marques de fabrique et de commerce. Journal Officiel de la République française du 20 août 1944. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000332385

[5] Loi du 15 juillet 1893 relative à l'assistance médicale gratuite. Journal Officiel de la République française du 18 juillet 1893.

Les spécialités pharmaceutiques font actuellement l'objet d'une production industrielle standardisée, ce qui les distingue, entre autres choses, des préparations magistrales qu'elles ont supplantées dans la prescription. Le critère de sécurité devient donc majeur, d'autant plus que ces spécialités représentent la quasi-totalité des médicaments utilisés depuis la fin de la Deuxième Guerre mondiale. Il a donc été mis en place une procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) préalable à la commercialisation. Cette procédure nécessite une expertise particulière, complète et complexe, qui doit être entièrement transparente [1].

Du remède secret à la spécialité pharmaceutique

♦ **Au XVIII^e siècle et antérieurement, il n'est pas encore question de médicament** mais de remède. L'approche du soin est populaire, découlant d'un rapport affectif entre l'individu et la maladie, loin de la démarche juridique et scientifique actuelle. Un certain nombre de ces médications sont appelées "remèdes secrets". Ce sont des préparations dont la formule n'est pas révélée publiquement, le promoteur se protégeant ainsi contre les imitateurs et la contrefaçon, se gardant aussi le loisir de tromper le public en vantant une bien illusoire panacée [2]. Puisqu'ils ne constituent pas le moyen thérapeutique majoritairement utilisé — la préparation magistrale est alors de règle —, la législation concernant ces remèdes est assez floue, voire inexistante ; ils circulent donc plus ou moins librement et ce,

malgré plusieurs tentatives des pouvoirs publics pour en contrôler l'usage [3].

♦ **Au milieu du XIX^e siècle, en application de la loi du 23 juin 1857 sur les marques de fabrique et de commerce** [4], un médicament qui porte un "nom de fantaisie" doit être déposé sous une marque pour bénéficier des protections attachées à la procédure. De nombreuses appellations sont enregistrées, ce qui confère à ces produits l'une des caractéristiques de la spécialité pharmaceutique telle que nous la concevons aujourd'hui. Mais cela ne règle pas le statut juridique du remède secret quant à la composition, qui suscite une multitude de débats agitant le corps pharmaceutique. Les uns considèrent ces produits comme un danger menaçant la santé publique et l'exercice de la pharmacie (alors entièrement vouée aux préparations magistrales). Les autres pensent qu'ils peuvent apporter un progrès via l'industrialisation et donc la rationalisation des fabrications, et satisfaire de nouvelles exigences en matière de sécurité sanitaire en rendant possible une évaluation de la qualité des produits [2].

Ce débat se clôt par le vote de deux lois, le 15 juillet 1893 et le 14 juillet 1905, qui instituent l'assistance médicale gratuite (AMG). Elles prévoient une prise en charge des seuls médicaments officiellement reconnus prescrits aux bénéficiaires. Le caractère secret de certaines présentations disparaît puisque la composition doit être dorénavant nécessairement rendue publique [5,6]. Enfin, le décret du 13 juillet 1926 donne une définition encore plus claire et plus proche de ce que nous connaissons aujourd'hui de la spécialité pharmaceutique [2].

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

Vers une procédure d'AMM

Avant 1941, la réglementation du marché des médicaments n'est pas déterminée par le seul souci de la sécurité du malade. On se préoccupe plus du respect des règles de la profession et de l'aménagement de la concurrence que de la vérification de l'innocuité des nouveaux produits. Mais des accidents graves révèlent à la population l'existence du risque thérapeutique en relation avec le médicament.

Les visas

La consommation des soins se généralisant à l'ensemble de la population grâce aux organismes d'assurance sociale, des changements interviennent : le visa, créé le 11 septembre 1941, impose au fabricant le dépôt auprès du ministère de la Santé d'un dossier scientifique et technique pour la mise sur le marché d'une nouvelle spécialité pharmaceutique. Son attribution atteste de la décision administrative favorable et préalable à sa commercialisation.

◆ **D'un point de vue théorique, l'octroi de cette autorisation n'est possible que si le médicament remplit une série de conditions** : la conformité à la formule annoncée par le fabricant et/ou des caractères d'innocuité suffisants. Cependant, cette nouvelle procédure étant assez formelle puisqu'aucune preuve clinique objective n'est exigée, les organismes de contrôle restent dépendants des seules informations apportées par le fabricant [7]. Cette démarche permet toutefois la commercialisation de médicaments de haute valeur thérapeutique, notamment les premiers antibiotiques, car les laboratoires ont alors le souci de proposer des solutions thérapeutiques efficaces. Mais l'absence d'une évaluation pertinente a sûrement conduit à la mise sur le marché de spécialités responsables d'échecs thérapeutiques, voire de problèmes de toxicité [1].

Le Stalinon®, utilisé contre la furonculose, est commercialisé en novembre 1953 ; il peut être délivré sans ordonnance et il s'en écoule 2 000 unités avant que ne surviennent les premiers accidents en mai 1954. Ce médicament est une association de principes actifs, dont un dérivé organique de l'étain, le di-iododiéthyl-étain, à l'origine d'une encéphalite sans fièvre chez un certain nombre de patients : 117 intoxications avec de lourdes séquelles à type de paralysie et 100 décès sont comptabilisés [8]. L'enquête judiciaire relève clairement la responsabilité de l'État, mais souligne néanmoins l'implication du fabricant, le visa ayant été délivré alors que le médicament n'était pas suffisamment sûr.

◆ **Le "système" a besoin d'être repensé pour fonctionner de manière efficace et transparente.** Sa réforme fait donc l'objet d'une ordonnance qui concerne principalement la fabrication des produits pharmaceutiques ; des garanties supplémentaires de la part du fabricant sont exigées [9].

L'AMM

Le thalidomide, synthétisé en 1953, est un dérivé de l'acide glutamique indiqué pour le traitement des nausées et vomissements du début de grossesse. Ce principe actif a été mis sur le marché en 1957 sous différents noms dont Distaval®. En 1961, une alerte est lancée concernant une augmentation importante de cas de phocomélie (atrophie des membres supérieurs et inférieurs, les mains ou les pieds étant directement attachés au tronc) chez des enfants dont les mères avaient utilisé ce produit en début de grossesse.

◆ **Des études épidémiologiques et pharmacologiques** permettent de démontrer que la substance perturbe la formation des tissus entre la quatrième et la sixième semaine de grossesse, qui est la période sujette à l'installation de nausées et donc propice à l'administration du thalidomide dans son indication thérapeutique. Jusque-là, seule l'évaluation du degré de toxicité était prise en compte par les autorités compétentes ; les études testant les nouvelles substances étaient très limitées, en particulier celles portant sur les risques de reprotoxicité [10].

◆ **Ce drame sanitaire atteignant de nombreux pays, le législateur met en place un premier cadre réglementaire européen qui détermine le principe d'une autorisation préalable à la mise sur le marché**, en harmonisant les standards et les critères nécessaires à son aboutissement : la directive 65/65 est transposée dans le droit français par l'ordonnance du 23 septembre 1967 [1]. À partir de 1972, les expertises doivent faire l'objet d'une déclaration préalable indiquant le lieu d'évaluation et le nom des experts.

◆ **C'est en 1978 qu'est créée la commission d'AMM** constituée d'experts indépendants rattachés au ministère de la Santé, afin de constituer une réelle contre-expertise publique sur les médicaments. Quand elle est octroyée, l'AMM fixe les conditions d'emploi, le ou les schémas posologiques, les populations cible et les précautions d'emploi [11]. Les essais cliniques sont, quant à eux, réglementés dès 1988 par la loi pour la protection des personnes qui leur confère un cadre légal et des principes d'éthique [12].

Renforcement de la sécurité sanitaire

La loi 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé fait suite à l'affaire dite "du Mediator®" (benfluorex) dans laquelle les industriels, les médecins, les pharmaciens et même les pouvoirs publics semblent avoir une part de responsabilité. Il y a un "avant" et un "après" Mediator®, la césure étant formalisée par la promulgation de cette loi, qui marque une volonté de transparence totale. L'enjeu est double : contrôler les produits de santé mais aussi regagner la confiance du public et celle des professionnels [13].

Références

- [6] Loi du 14 juillet 1905 relative à l'assistance obligatoire aux vieillards, aux infirmes et aux incurables privés de ressources. Journal Officiel des 15 et 16 juillet 1905.
- [7] Chaveau S. Genèse de la "sécurité sanitaire" ; les produits pharmaceutiques en France aux XIX^e et XX^e siècles. Revue d'histoire moderne et contemporaine. 2004;51-2:88-117.
- [8] Tek C. Le procès du "Stalinon®" sera celui des spécialités pharmaceutiques. Sciences et Vie. 1956;465:35-41.
- [9] Ordonnance du 4 février 1959 n° 59-250 relative à la réforme de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du Code de la santé publique. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=509960EEB345BC86794F9337CD0BE466.tpdjo04v_2?cidTexte=JORFTEXT000000687692&dateTexte=19590209
- [10] Thalidomide, 5 000 à 10 000 nouveau-nés avec malformations des membres. Revue Prescrire. 2013;358:565-6.
- [11] Hauray B, Michel H. Évaluation des médicaments, un enjeu politique. Revue Savoir/Agir. 2006;16:31-6.
- [12] Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Journal Officiel de la République française du 22 décembre 1988.
- [13] Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Journal Officiel de la République française n° 0302 du 30 décembre 2011.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Le résumé des caractéristiques du produit au cours du temps

Olivier NAVES^a
Docteur en pharmacie

Michel DEYSSON^b
Docteur en pharmacie

Jacques BUXERAUD^{b,*}
Professeur des Universités

^a5 rue Gustave-Flaubert,
87000 Limoges, France

^bFaculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

Références

[1] Pierredon M. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) : son élaboration, son actualisation, son utilisation. VIII^e réunion de l'AMIP. 3 décembre 1997. Paris.

[2] Décret n° 78-988 du 20 septembre 1978 modifiant, en application de directive de conseil des communautés européennes, certaines dispositions du livre V du Code de la santé publique (2^e partie) relatives aux spécialités pharmaceutiques. Journal Officiel de la République française du 6 octobre 1978. www.legifrance.gouv.fr

[3] Directive 83/570/CEE du Conseil du 26 octobre 1983 modifiant les Directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques. Journal Officiel des Communautés européennes n° L. 332 du 28 novembre 1983. <http://eur-lex.europa.eu>

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

Le résumé des caractéristiques du produit constitue une synthèse du dossier d'autorisation de mise sur le marché dont il est l'une des trois annexes validées au cours de la procédure. Élaboré selon des normes réglementairement définies, il peut être considéré comme une "carte d'identité" servant de référentiel pour les professionnels de santé intervenant dans le circuit du médicament.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - autorisation de mise sur le marché ; législation ; médicament ; professionnel de santé ; résumé des caractéristiques du produit

The summary of product characteristics over time. The summary of product characteristics is a synopsis of the marketing authorisation file forming one of its three appendices validated during the procedure. Drawn up in accordance with regulatory standards, it can be considered as an "identity card" providing a reference framework for health professionals prescribing and dispensing medicines.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - health professional; legislation; marketing authorisation; medication; summary of product characteristics

Quelques années avant le résumé des caractéristiques du produit (RCP) [1], la première forme de réglementation relative à une information officielle destinée aux professionnels de santé est instituée par le décret 78-988 du 20 septembre 1978 [2]. Le dossier présenté alors par l'industriel à l'appui de sa demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) regroupe une grande quantité d'informations, plus ou moins disparates, qu'il paraît dès lors pertinent de résumer et d'organiser pour faciliter et sécuriser l'exercice médical quotidien, mieux que ne pouvaient le faire les documents d'information fournis aux professionnels à ce moment-là. Mais il s'agit d'un document facultatif, dont le contenu n'est pas encore défini, soumis à l'approbation des pouvoirs publics quand il existe et rendant "officielle" l'information qu'il contient.

La création du RCP

♦ **La directive européenne 83/570/CEE du 26 octobre 1983 introduit la notion de RCP**, en précisant les renseignements et le plan qui le constitueront [3]. Cette directive est traduite dans le droit français par le décret n° 85-1216 du 30 octobre 1985 qui précise tout d'abord que « la demande est accompagnée d'un résumé des caractéristiques du produit défini à l'article R. 5128-1 du Code de la santé publique » [4].

♦ **Plusieurs points doivent être soulignés :**

- le caractère facultatif fait place à une obligation ;

- le terme "résumé des caractéristiques du produit" est désormais introduit dans le droit français, lequel lui confère un caractère réglementaire fort que n'avait pas auparavant la "fiche signalétique" qui était, de plus, facultative ;
- le document n'est plus uniquement destiné au médecin, mais à tout professionnel de santé intervenant dans le circuit du médicament ;
- le caractère officiel est approuvé par le ministre chargé de la Santé ;
- le contenu, réglementairement défini, fait l'objet d'un article du Code de la santé créé pour l'occasion ;
- le caractère scientifique du contenu implique la nécessité de mise à jour au regard de l'évolution des connaissances et des données acquises au cours de la "vie" du médicament, telles qu'une modification des paramètres pris en compte pour garantir son efficacité thérapeutique, des notifications de nouvelles données de sécurité, des changements de pratiques médicales, une nécessité d'harmonisation des critères d'octroi d'AMM, la révision d'une classe thérapeutique, l'évolution des connaissances médicales, etc. [1].

L'évolution du contenu du RCP

Depuis sa création, le RCP a connu de nombreuses transformations par le biais de deux textes qui modifient la manière de l'aborder et de l'utiliser.



Le résumé des caractéristiques du produit constitue un référentiel pour les professionnels de santé intervenant dans le circuit du médicament.

◆ **Le décret n° 94-19 du 5 janvier 1994** ajoute une notion d'ordre pratique [5]. En effet, le RCP qui s'adressait traditionnellement aux professionnels de santé qui prescrivent et délivrent les spécialités pharmaceutiques, voit sa portée s'étendre au patient *via* les informations qui doivent être transmises lors d'une prescription ou d'une dispensation, ainsi qu'à tout professionnel amené à administrer ou manipuler le produit (personnel hospitalier ou infirmier du secteur libéral par exemple).

◆ **Le décret n° 2008-435 du 6 mai 2008** prévoit, pour sa part, que la structure et le contenu du RCP soient désormais définis par un arrêté du ministre chargé de la Santé [6].

Le RCP, un référentiel à caractère opposable

Depuis 1985, le RCP est un document à caractère officiel : le praticien peut, à partir d'un diagnostic établi, se référer à un outil d'information médicale validé pour traiter un patient en fonction des données acquises de la science. Cette notion est particulièrement importante ; le RCP devient ainsi un référentiel opposable au regard d'un raisonnement fondé sur une argumentation en trois temps [3].

◆ **Dans un premier temps**, la "cascade déontologique" relative à la décision de soins s'appuie sur trois articles du Code de la santé publique :

- l'article R. 4127-8 qui spécifie que « *dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles* » [7] ;
- l'article R. 4127-40 qui avance que « *le médecin doit s'interdire dans les interventions et investigations qu'il*

pratique, comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir aux patients un risque injustifié » [8] ;

- l'article R. 4127-32 selon lequel, « *dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage personnellement à donner au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science, en faisant appel s'il y a lieu à l'aide de tiers compétent* » [9].

◆ **Dans un deuxième temps**, il s'agit d'affirmer que, pour une spécialité pharmaceutique, les données acquises de la science sont justement celles qui figurent dans son RCP à la date à laquelle il est établi, car validées par l'autorité administrative en charge de la santé publique.

◆ **Dans un troisième temps**, il convient de relier ce qui précède à un acte réglementaire, car l'AMM d'une spécialité pharmaceutique fait l'objet d'un octroi publié au Journal Officiel de la République française (JORF), ce qui lui confère son caractère opposable. Le RCP étant une annexe à l'AMM, son régime juridique suit celui de l'AMM.

Ainsi, il peut être avancé que le RCP a bien un caractère référentiel et opposable dès lors que sont prises en compte certaines données :

- les limites fixées aux médecins dans leur exercice par la loi, prévues par l'article R. 4127-8 ;
- leur liberté de prescription, garantie par ladite loi ;
- l'obligation qui leur est faite de se conformer dans leurs prescriptions aux données acquises de la science (soit le RCP pour les spécialités pharmaceutiques) ;
- le caractère officiel du RCP par le truchement de l'octroi d'AMM dont il est accessoire.

Cette interprétation ne semble pas avoir donné lieu à contentieux particulier.

L'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé précise de manière non ambiguë le caractère réglementaire, donc forcément opposable, du RCP [10]. L'annexe de ce texte renferme un glossaire des termes utilisés dans la rédaction. Il est remarquable d'y lire, au paragraphe "données de références" : « *1. Réglementaires : résumé des caractéristiques du produit ...* » Il ne semble pas nécessaire de commenter au-delà, ni même d'interpréter dans le sens d'une restriction d'application de cette notion au strict domaine des établissements de santé visés par ce texte, tant la portée de la définition donnée par le glossaire est large. ►

Références

[4] Décret n° 85-1216 du 30 octobre 1985 modifiant, en application d'une directive du conseil des communautés européennes, certaines dispositions du livre V du Code de la santé publique (2^e partie) relatives aux spécialités pharmaceutiques. Journal Officiel de la République française du 21 novembre 1985. www.legifrance.gouv.fr

[5] Décret n° 94-19 du 5 janvier 1994 portant transposition de directives communautaires relatives à la pharmacie et au médicament et modifiant le Code de la santé publique (2^e partie : décrets en Conseil d'État). Journal Officiel de la République française n° 7 du 9 janvier 1994. <http://legifrance.gouv.fr>

[6] Décret n° 2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain. Journal Officiel de la République française n° 0107 du 7 mai 2008. www.legifrance.gouv.fr

[7] Article R. 4127-8 du Code de la santé publique 2014. www.legifrance.gouv.fr

[8] Article R. 4127-40 du Code de la santé publique 2014. www.legifrance.gouv.fr/

[9] Article R. 4127-32 du Code de la santé publique 2014. www.legifrance.gouv.fr

[10] Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. Journal Officiel de la République française n° 0090 du 16 avril 2011. www.legifrance.gouv.fr

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Information et promotion des médicaments : naissance et évolution de la réglementation

Olivier NAVES^a
Docteur en pharmacie

Michel DEYSSON^b
Docteur en pharmacie

Jacques BUXERAUD^{b,*}
Professeur des Universités

^a5 rue Gustave-Flaubert,
87000 Limoges, France

^bFaculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

L'information et la promotion du médicament sont réglementées. La publicité doit promouvoir le bon usage auprès des patients tandis que l'information visant les professionnels de santé doit leur apporter toutes les connaissances scientifiques nécessaires à la prescription et à la dispensation du médicament, dans le respect du résumé des caractéristiques du produit.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - dispensation ; information scientifique ; médicament ; prescription ; publicité ; résumé des caractéristiques du produit

Medication information and promotion: creation and development of regulations. Medication information and promotion are strictly regulated. Advertising must promote proper use of the medication by patients while information aimed at health professionals must provide them with the scientific knowledge enabling them to prescribe and dispense the medication correctly, in accordance with the summary of product characteristics.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - advertising; dispensing; medication; prescription; scientific information; summary of product characteristics

Il existe deux types de publicité médicale : l'une destinée au professionnel de santé et l'autre visant le grand public.

La publicité qui s'adresse au professionnel de santé doit respecter une approche rationnelle, logique et scientifique. Elle puise ses informations dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité concernée.

Quant à la publicité visant le grand public, elle peut être beaucoup plus symbolique afin d'atteindre une cible qui n'a pas forcément des connaissances étendues relatives aux médicaments. Le vecteur, utilisé par l'industrie pharmaceutique, qu'est la publicité doit aujourd'hui considérer le contexte de santé publique en favorisant le bon usage du médicament conformément aux recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [1].

La publicité destinée au public

Certaines campagnes publicitaires cherchent à valoriser un produit par rapport à ses concurrents. D'autres ont pour seul but de créer une demande accrue autour d'un produit, d'étendre sa consommation et donc sa vente, ce qui, dans le cas du médicament, est susceptible de poser un problème, d'ordre éthique tout d'abord, puis éventuellement de sécurité sanitaire s'il se révèle toxique (à dose normale ou en usage abusif) ou inefficace.

Pourquoi réglementer ?

Avant 1941, aucun texte spécifique ne vient interférer dans les actions publicitaires des laboratoires pharmaceutiques. Ces derniers redoublent d'ingéniosité pour élaborer des messages, similaires à ceux utilisés aujourd'hui pour des produits d'usage courant, en empruntant par exemple des images et des situations à la vie quotidienne du consommateur pour mieux le convaincre. La publicité n'est alors, et pour quelque temps encore, que de la "réclame".

◆ **Le Jubol®** est un exemple très marquant en la matière. Ce médicament du début du xx^e siècle bénéficiait d'une publicité pouvant être qualifiée de bruyante et marquante. Le texte de l'affiche publicitaire (figure 1) décrit l'homme constipé de manière très négative : il est « méchant, envieux, jaloux, soupçonneux, coléreux, [...] n'a pas d'amis et échoue dans les affaires ». Il est même conseillé : « Méfiez-vous des constipés ! » En comparaison, l'homme prenant du Jubol® se voit doté d'une « réputation de bon vivant et de brave homme ». Il apparaît comme particulièrement jovial. Par ailleurs, la phrase « nous sommes tous des constipés inconscients » montre bien que le produit ne se limite pas aux personnes qui en souffrent, mais à tous ceux qui n'en prennent pas, ce qui est un bon moyen d'étendre un marché sûrement déjà très profitable. Le verbe, créé de toutes pièces, « se juboliser » conclut parfaitement le

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

Le RCP, un référentiel de prescription et de dispensation

Références

[1] Pierredon M. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) : son élaboration, son actualisation, son utilisation. VIII^e réunion de l'AMIP; 3 décembre 1997 ; Paris.

[2] Publicités des spécialités pharmaceutiques Jubol® et Globéol®.
www.shp-asso.org/index.php?PAGE=albums&gal=11&pg=4

[3] Vidal L. Dictionnaire Vidal. Paris: Office de vulgarisation pharmaceutique; 1963.

[4] Vidal. Vidal 2014 : le Dictionnaire. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2014.

[5] Loi du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la pharmacie. Journal Officiel de la République française du 20 septembre 1941.
www.legifrance.gouv.fr

[6] Décret n° 87-772 du 23 septembre 1987 modifiant le chapitre IV du titre I^{er} du livre V du Code de la santé publique (2^e partie) portant sur la réglementation de la publicité dans le domaine de la pharmacie. Journal Officiel de la République française du 24 septembre 1987.
http://legimobile.fr/fr/lr/texte/decret/1987/9/87-772/19870924/

[7] Vidal L. Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques : fiches pharmacologiques. Paris: Vidal et George; 1914.

[8] Vidal L. Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques : 1952. Paris: Office de vulgarisation pharmaceutique; 1952.

[9] Décret n° 63-253 du 14 mars 1963 autorisation de publicité concernant les médicaments et les établissements pharmaceutiques. Journal Officiel de la République française du 16 mars 1963.
www.legifrance.gouv.fr



Figure 1. Les indications du Jubol® suggèrent son grand potentiel qui peut couvrir un large éventail de pathologies, certaines étant même sans rapport avec la sphère digestive.

raisonnement ; la formule est attractive et facile à retenir par son côté simple et amusant.

◆ Le Globéol®, dont le principe actif est extrait du sang de cheval, est destiné à redonner une certaine vigueur, si l'on en croit le message de ses indications thérapeutiques revendiquées. Le texte de la publicité datant de 1915 (figure 2) se veut « scientifique » : il décrit l'action de la spécialité de manière vulgarisée — « *enrichit le sang, abrège la convalescence* » — tout en prenant soin d'introduire des termes tels que catalases et oxydases. L'avis du « médecin » relayé atteste les bienfaits du médicament dans des termes élogieux. La deuxième publicité (figure 3) propose une illustration plus surprenante accompagnée d'un texte aujourd'hui très discutable : « *Un mois de maladie abrège votre vie d'une année. Le Globéol® permet d'éviter les maladies en augmentant la force de résistance de l'organisme* » [2].

◆ L'Aspirine Bayer® est présentée dans une publicité grand public du début du siècle. Cette spécialité figure aussi dans le Dictionnaire Vidal de 1963. La comparaison de ces deux documents amène à souligner que la publicité évoque un domaine thérapeutique bien plus important que la monographie. Ainsi, les « *névralgies, maux de tête, douleurs dentaires, rhumatismes, grippe, etc.* » ne figurent pas parmi les renseignements mis à la disposition du prescripteur quelques années plus tard. Par ailleurs, la monographie valorise particulièrement le



Figure 2. Publicité pour le Globéol® datant de 1915 dans laquelle le verbe dérivé du nom de spécialité est utilisé : « Globéolisez-vous ».

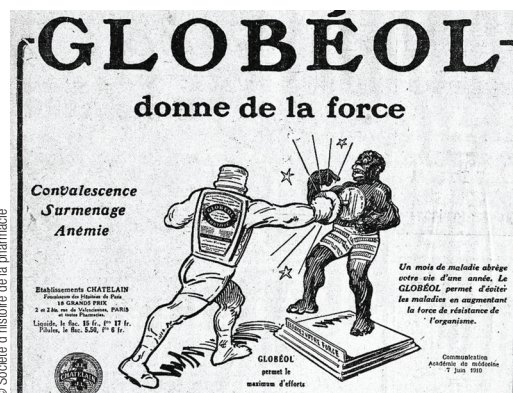


Figure 3. Publicité accompagnée d'un slogan simple, « Globéol® donne de la force », ce que confirme l'illustration.

rôle du laboratoire dans la découverte de cette molécule en évoquant, sa « *remarquable activité* » et surtout son « *exceptionnelle tolérance* » qui sont dues aux « *procédés de fabrication dont Bayer a toujours gardé le secret* ». Le caractère mystérieux de l'élaboration est donc encore mis en avant en 1963 alors que la notion de remède secret a été abolie depuis longtemps. Il est aussi intéressant de noter une discordance d'informations entre les deux documents : la monographie date la découverte de l'aspirine en 1898 alors que selon la publicité, elle aurait été introduite dans l'arsenal thérapeutique en 1895 [3]. En 2014, le traitement de

Références

- [10] Décret n° 68-499 du 24 mai 1968 modifiant les articles R. 5047, R. 5050, R. 5051, R. 5052 et R. 5053 du Code de la santé publique relatifs à la publicité concernant les médicaments et les établissements pharmaceutiques. Journal Officiel de la République française du 2 juin 1968. www.legifrance.gouv.fr
- [11] Décret n° 76-807 du 24 août 1976 modifiant le Code de la santé publique en ce qui concerne la réglementation de la publicité pharmaceutique et la publicité pour les produits, objets, appareils et méthodes présentés comme bénéfiques pour la santé ainsi que l'étiquetage des spécialités pharmaceutiques. Journal Officiel de la République française du 26 août 1976. www.legifrance.gouv.fr
- [12] Décret n° 87-772 du 23 septembre 1987 modifiant le chapitre IV du titre I^{er} du livre V du Code de la santé publique (2^e partie) portant sur la réglementation de la publicité dans le domaine de la pharmacie. Journal Officiel de la République française du 24 septembre 1987. www.legifrance.gouv.fr
- [13] Décret n° 2012-741 du 9 mai 2012 portant dispositions relatives à la publicité pour les médicaments à usage humain. Journal Officiel de la République française n° 0109 du 10 mai 2012. www.legifrance.gouv.fr

l'information concernant l'Aspirine du Rhône® au sein de sa monographie est bien différent : le risque lié à son usage est mentionné de manière exhaustive, sans superlatifs, en rapport avec les données actuelles de la science [4]. La publicité continue parfois de jouer avec la crédulité, les espoirs et désespoirs d'un public qui pourrait avoir perdu confiance dans le système de santé. Internet se révèle un terrain particulièrement favorable à la diffusion de nouvelles thérapeutiques douteuses.

La réglementation

La loi du 11 septembre 1941 initie le mouvement en permettant la diffusion de publicité pour les médicaments uniquement sous certaines conditions [5]. En effet, elle ne doit mentionner qu'une quantité limitée d'informations, à savoir le nom, la composition du produit, le nom du pharmacien fabricant, ses titres universitaires et son adresse. De plus, le décret du 22 septembre 1987 instaure un contrôle *a priori* par les autorités qui délivrent un visa spécial avant toute diffusion d'une publicité visant le grand public [6].

La publicité destinée aux professionnels de santé

La publicité à destination des professionnels de santé est envisagée de façon différente puisque ces derniers possèdent des connaissances les rendant plus à même de se faire une idée personnelle du produit, indépendamment du contenu de la publicité.

Pourquoi réglementer ?

L'analyse de quelques exemples issus de l'édition de 1914 du *Dictionnaire Vidal* permet de comprendre les raisons qui ont motivé une réglementation de la publicité à destination des professionnels de santé [7].

- ◆ **Citrosodine Gremyl®** : « *Tous les avantages du bicarbonate de soude sans aucun de ses inconvénients.* » Les indications sont nombreuses et parfois sans rapport avec l'utilisation actuelle : « *lithiase rénale, gravelle unique, goutte, diabète et obésité* ».
- ◆ **Valeriane® du laboratoire Dausse** : « *Constance et égalité d'effet médicamenteux. Non toxique, sans odeur. Antispasmodique, sédatif du système nerveux central.* » Les indications sont ici également bien fournies : « *Dysménorrhée, douleurs cataméniales, trouble de la ménopause, palpitations, etc.* » L'emploi de « *etc.* » peut paraître inadapté ; il s'agit cependant d'une mention très usitée dans le dictionnaire à cette époque, renforçant l'approche promotionnelle de ce type de médicaments.
- ◆ **Betul-ol Midy®** : « *L'absorption du Betul-ol se fait si rapidement par la peau, que dix minutes après on peut déceler dans l'urine la présence de l'acide salicylique.* »
- ◆ **Lysol®** : « *Antiseptique non toxique, le plus sûr, le moins cher.* »

◆ **Héroïne Vicario®** : « *Antidyspnéique, calme remarquablement la toux.* »

◆ **Pipérazine Midy®** : « *Le plus actif des remèdes à prescrire dans les manifestations de l'Arthritisme et de l'Uricémie, Goutte, Rhumatisme, Gravelle, Calculs, Coliques hépatiques et néphrétiques, Sciaticque, Artériosclérose, Eczéma, Diabète.* »

◆ **Thiocol Roche®** : « *Avis très important. Pour éviter toute substitution inactive et même toxique, il importe de bien spécifier toujours : Comprimés de Thiocol Roche®.* »

◆ **Trixyl Fraudin®** : « *Reminéralisateur immédiatement actif* », ce médicament peut être prescrit « *dans tous les cas où l'organisme est en état d'infériorité* ». Les indications se veulent donc larges et universelles : « *Anémies et asthénie de toute nature, chlorose, pré tuberculose, tuberculose, rachitisme, convalescence de maladies infectieuses, surmenage, neurasthénies, déchéances organiques, etc., etc.* », les deux « *etc.* » devant être alors nécessaires pour justifier l'omnipotence du produit.

Alors que la loi du 11 septembre 1941 régit la publicité des médicaments auprès du public, l'édition de 1952 du *Dictionnaire Vidal* reste, mais dans une moindre mesure, une vitrine des arguments avancés par les industriels pour se démarquer de la concurrence [8] : « *Les bains d'œil au Clearol® calment, décongestionnent et soulagent toujours* » ; « *Sédation rapide et spectaculaire des syndromes douloureux dus à l'hyperacidité* » pour la Pectine Kaolinée Claude® ; « *Rhocya® est un sclérolitique d'une remarquable tolérance* ».

Toute formulation, discrète ou non, était une occasion de mettre en avant le médicament. « Embellissement » du produit, omission des problèmes pouvant être liés à son utilisation... les moyens mis en place pour lutter contre la concurrence étaient nombreux.

La réglementation

La première forme de réglementation concernant la publicité à destination des professionnels de santé date de la parution du décret du 14 mars 1963 [9]. Un visa publicitaire devient alors nécessaire pour sa diffusion, sauf si elle comporte *a minima* une série d'informations telles que le nom du médicament ou les indications et contre-indications. Les décrets du 24 mai 1968 et du 24 août 1976 viennent compléter le dispositif, en incluant les effets secondaires ou les interactions médicamenteuses possibles [10,11]. Le texte de 1976 introduit, en outre, une notion de contrôle préalable à la diffusion de la publicité. Le décret du 22 septembre 1987 supprime ce contrôle *a priori* au profit d'un contrôle *a posteriori*. De plus, il est mentionné qu'au-delà des informations nécessaires, la publicité doit être en conformité avec le contenu du RCP (créé deux ans auparavant) [12]. Le décret du 9 mai 2012 réinstaura le contrôle *a priori* à la suite de l'affaire du Mediator® [13]. ▶

Le RCP, reflet de l'approche en matière de sécurité du médicament

Pour chaque spécialité pharmaceutique, le *Dictionnaire Vidal* reprend le résumé des caractéristiques du produit. Celui-ci livre toutes les informations scientifiques et techniques demandées par les autorités de santé. Depuis sa création et au fil des années, l'information a évolué permettant de proposer aujourd'hui une information exhaustive et de qualité aux professionnels de santé.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - dictionnaire des spécialités pharmaceutiques ; médicament ; monographie ; résumé des caractéristiques du produit ; santé publique

The SPC, reflection of the drug safety approach. For each proprietary medicine, the French medical dictionary, *Dictionnaire Vidal*, lists the summary of product characteristics (SPC). This gives all the scientific and technical information required by health authorities. Since its creation, the dictionary evolved and now provides health professionals with comprehensive, high-quality information.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - dictionary of proprietary medicines; medication; monograph; public health; summary of product characteristics

Olivier NAVES^a
Docteur en pharmacie

Michel DEYSSON^b
Docteur en pharmacie

Jacques BUXERAUD^{b,*}
Professeur des Universités

^a5 rue Gustave-Flaubert,
87000 Limoges, France

^bFaculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

Aujourd'hui, le *Dictionnaire Vidal* reprend scrupuleusement, pour chaque spécialité pharmaceutique qui y figure, le contenu du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Ce dernier est rédigé par le laboratoire qui commercialise le médicament et livre toutes les informations scientifiques et techniques demandées par les autorités de santé. Ces informations étant rigoureusement retranscrites au sein du dictionnaire, celui-ci est directement dépendant de la quantité d'informations que le RCP contient.

Sur tout un siècle, l'évolution du volume et du poids de l'ouvrage est frappante (*figure 1*). En effet, l'information qu'il contient a subi depuis ses débuts des évolutions de taille et de structure liées à sa conception même (intégration d'un format obligatoire des RCP, prise en compte des exigences réglementaires dans la présentation du texte...), ainsi que de nombreuses et fréquentes modifications de forme et de fond dans sa rédaction.

Des fiches pharmacologiques à l'intégration des RCP

Au début du siècle dernier, Louis Vidal constate que la pratique médicale repose principalement sur des prescriptions individuelles destinées à traiter un individu particulier : c'est la préparation magistrale, dont les compositions sont reprises dans de nombreux formulaires à usage des médecins. Il perçoit très vite

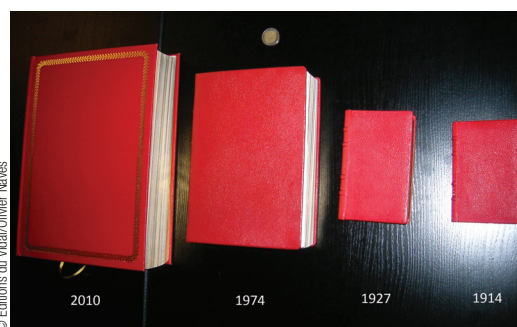


Figure 1. Différentes éditions du *Dictionnaire Vidal*. L'écart de volume et de poids est frappant, notamment au regard du papier utilisé, de plus en plus fin au cours du temps.

la nécessité de se doter d'un système permettant de conférer une notoriété nationale à un produit capable de répondre à des besoins de santé publique, quel que soit son mode d'élaboration, artisanal ou industriel, mais bien plus nécessaire dans le second cas. En 1911, il propose aux fabricants des "fiches pharmacologiques" qui décrivent le profil thérapeutique de certains médicaments ; il est possible d'y voir les prémices du RCP. En 1914, les fiches sont reliées en un ouvrage complet qui constitue la première édition du *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques*.

La transposition dans le droit français, en 1967, de la directive européenne 65/65 par l'ordonnance du

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

23 septembre 1967, qui fait suite à l'accident du thalidomide, apporte plus de rigueur et de transparence dans la gestion de l'information médicale.

C'est dans ce prolongement qu'en 1976, les autorités sanitaires critiquent le *Dictionnaire Vidal* — et d'autres ouvrages de même nature — qui est alors jugé partial en raison de la nature des informations contenues dans les monographies [1].

Par arrêté du 26 mai 1976, Simone Veil, ministre de la Santé, crée la Commission de révision des dictionnaires des spécialités pharmaceutiques, qui sera ensuite nommée Commission Alexandre, du nom de son président, le professeur Jean-Michel Alexandre [2]. Cette commission vise à produire une information rigoureuse objective et actualisée sur le médicament en révisant le texte de chacune des monographies de l'ouvrage. Le *Dictionnaire Vidal* a ainsi gagné un incontestable statut de référence. Empruntant un circuit "privé", le dictionnaire n'est plus aujourd'hui qu'un des modes de diffusion de l'information relative au bon usage des spécialités pharmaceutiques qu'est le RCP, par ailleurs accessible par d'autres canaux ouverts à tout public. Mais il œuvre toujours à donner une information aux professionnels de santé, information dont la qualité a fortement évolué au cours du temps.

Un siècle d'informations destinées aux professionnels de santé

Les digitaliques sont des substances à marge thérapeutique étroite nécessitant de nombreuses précautions d'emploi. L'analyse de quelques monographies les concernant, choisies dans différentes versions du *Dictionnaire Vidal*, permet de rendre compte de l'évolution des informations destinées aux professionnels de santé sur un siècle.

Année 1914

L'année 1914 est celle de la publication de la première édition du dictionnaire [3]. On y retrouve le parfait exemple d'une fiche promotionnelle bien argumentée concernant la Digitaline Nativelle® :

- « le Prix Orfila a été décerné au laboratoire pour son médicament » ; ce qui sous-entend implicitement un gage de qualité pour le lauréat par rapport à des concurrents ne disposant pas de cette distinction ;
- « la Digitaline Nativelle® agit plus sûrement que les autres préparations de digitale », aucun avertissement sur de potentiels dangers n'est mentionné ;
- en revanche, les indications thérapeutiques ne figurent pas dans la monographie, car elles sont probablement censées être connues du corps médical.

Année 1963

La monographie de la Digoxine Nativelle® parue en 1963 [4] est intéressante car elle est immédiatement postérieure à la création de la procédure du visa délivré par l'autorité de santé du moment en préalable à toute commercialisation. C'est en effet en 1961 qu'est mise sur le marché cette spécialité, pour laquelle un visa est octroyé afin de la différencier de la digitaline du même laboratoire.

Si tous les types d'insuffisance cardiaque peuvent, en principe, être traités par les deux médicaments, les indications thérapeutiques diffèrent : il est indiqué que la Digoxine Nativelle® possède une action bradycardisante moins marquée que celle de la Digitaline Nativelle®. La première spécialité ne concerne que les insuffisances cardiaques nécessitant une digitalisation et une élimination rapides ou lorsqu'il n'y a pas de tachycardie. En revanche, la seconde est plus spécialement proposée lorsque la fréquence cardiaque est rapide, mais aussi dans les troubles du rythme.

Sans qu'il y ait d'informations sur les risques, ces monographies remplissent tout de même de plus en plus leur fonction de guide pour la prescription et la délivrance des médicaments.

Année 1980

La monographie parue en 1980 [5] est postérieure à l'introduction de la procédure de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), plus contraignante que celle du visa, ainsi qu'aux travaux de la Commission Alexandre. Des rubriques importantes pour un médicament de la sphère cardiaque, à savoir les effets indésirables, la conduite à tenir en cas de surdosage, mais aussi les contre-indications, font leur apparition. Les précautions d'emploi font mention d'interactions médicamenteuses avec, par exemple, le phénobarbital ou la quinidine. Les indications, enfin, gagnent en concision pour les deux spécialités. Cependant, les données concernant l'utilisation du médicament pendant la grossesse sont absentes. La monographie est trois fois plus importante en volume que dans l'édition de 1963. Toutefois, des allégations relevant de la publicité médicale subsistent, comme : « La Digitaline Nativelle® présente l'avantage de maintenir dans l'organisme une quantité stable de glycoside même en cas d'omission sporadique de prises. »

Année 2000

Le RCP est créé par la directive européenne de 1983 et sa structure est formalisée par le décret 85-1216 du 30 octobre 1985 qui définit les informations devant être présentes dans son contenu [6,7].

Pour les deux spécialités étudiées, les indications sont désormais complètement superposables ; le nombre

d'informations données est aussi plus important, comme le montrent les deux exemples suivants :

- la catégorie "interactions médicamenteuses" est désormais individualisée, se distinguant de celle des "précautions" ; les interactions sont très nombreuses, classées en fonction de leur intensité, et étoffent la monographie mais dans le sens du bon usage ;
- un nombre conséquent d'effets indésirables problématiques et dangereux a été ajouté par rapport à la précédente version qui ne mentionnait que de rares cas de gynécomastie.

Année 2012

La réglementation relative au contenu et à la structure du RCP a de nouveau changé sous l'effet de la directive européenne 2001/83/CE du 6 novembre 2001 transposée dans le droit français par le décret et l'arrêté du 6 mai 2008 [8,9]. Si, dans la version de 2012 du dictionnaire [10], la Digoxine® est maintenant seule sur le marché, sa monographie est encore plus développée, avec une rubrique "interactions médicamenteuses" augmentée.

Rétrovision

En prenant l'exemple de la Digitaline Nativelle® et de la Digoxine Nativelle®, il est aisé de montrer que l'approche d'un même médicament a fortement évolué au cours du temps. Cette évolution traduit un glissement progressif de conception du produit dans l'imaginaire collectif, qui est passé du remède au médicament, dont l'élaboration et l'activité reposent sur des bases scientifiquement prouvées. Le vocabulaire utilisé illustre bien ce glissement puisqu'il est devenu de plus en plus scientifique au fil des décennies et peu accessible au public. Le corps médical au sens large s'est approprié le soin alors que le patient maîtrise de moins en moins son traitement.

De "nouvelles" monographies pour de nouveaux médicaments ?

Reprenant scrupuleusement le contenu du RCP – contenu élaboré par les laboratoires et validé par les autorités sanitaires –, le *Dictionnaire Vidal* permet de confronter les monographies de différentes spécialités pharmaceutiques, en fonction de l'ancienneté de leur mise sur le marché, de leur utilisation et de leur mode d'élaboration. En comparant les monographies de deux spécialités, Digoxine® et Enbrel®, dont la commercialisation en France de la première présentation date du 3 février 2000, la différence est flagrante : la première occupe cinq colonnes et la seconde, 21. La monographie d'Enbrel® retranscrit, en effet, des résultats d'études cliniques dans des sous-rubriques, telles que "descriptions de certains effets indésirables" et "efficacité et sécurité cliniques", avec tableaux à l'appui sur un peu plus de sept colonnes.

Ainsi, l'accroissement des rubriques en relation avec le risque que présente le médicament pour la sécurité du patient est spectaculaire : pour une même année, elles occupent environ 75 % du volume de l'écriture dans la monographie d'Enbrel® contre 45 % dans la monographie du Doliprane® (figure 2).

Ce qui est remarquable dans cette "nouvelle" vision du RCP, c'est la volonté de faire figurer dans le texte les résultats de certaines (ou de la totalité) des études cliniques qui ont amené à l'obtention de l'AMM. Cette pratique, en alourdissant considérablement le texte, ne simplifie pas la prise en compte de son contenu par les professionnels de santé et, *a fortiori*, les patients qui ont besoin d'un référentiel concis et précis pour sécuriser leur exercice ou leur "consommation".

Même s'il est aisé de comprendre les motivations des autorités de santé à y faire figurer de plus en plus d'informations¹, le risque est de faire perdre au RCP son caractère de référentiel que ces mêmes autorités ont mis si longtemps à imposer dans le contexte de la pratique médicale au sens large.

Note

¹ Y compris certains effets indésirables constatés lors des essais cliniques mais qui n'ont pas de rapport direct avec le médicament.

1914-2014, un contexte sanitaire et social différent

Cela fait tout juste cent ans que le premier *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques* a vu le jour. Son but était déjà de constituer un référentiel d'informations à destination du professionnel de santé, bien que la notion de référentiel soit plus récente. Même s'il faut convenir qu'il ressemblait plus, à son origine, à un recueil d'accroches publicitaires au service des laboratoires fabricants, ce dictionnaire était la représentation fidèle de l'image que l'on se faisait du médicament au début du siècle.

Les maladies

Au début du xx^e siècle, la notion même de maladie est différente de celle que nous connaissons aujourd'hui : les maux dont souffrent les patients ne sont pas forcément

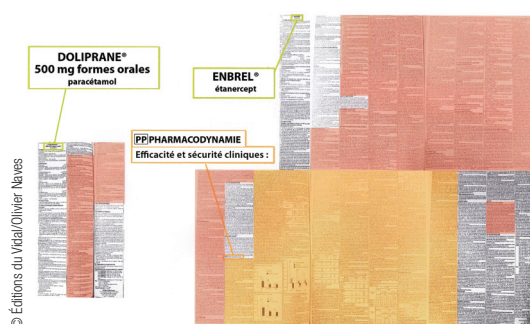


Figure 2. Monographies du Doliprane® (à gauche) et de l'Enbrel® (à droite) datant de 2012. La proportion d'informations portant sur le risque et la sécurité (en rouge et orange) est remarquablement différente.

Références

- [1] Gandel F. Histoire du Dictionnaire Vidal, évolution de la monographie de ses origines à nos jours. [Thèse d'exercice en pharmacie]. Lyon: Université Claude-Bernard; 2001.
- [2] Arrêté du 26 mai 1976 relatif à la création de la Commission chargée du contrôle et de la révision des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques. Journal Officiel de la République française du 10 juin 1976.
- [3] Vidal L. Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques : fiches pharmacologiques. Paris: Vidal et George; 1914.
- [4] Vidal. Dictionnaire Vidal. Paris: Office de vulgarisation pharmaceutique; 1963.
- [5] Vidal. Dictionnaire Vidal. Paris: Dictionnaire Vidal; 1980.
- [6] Vidal. Dictionnaire Vidal. Paris: Dictionnaire Vidal; 2000.
- [7] Décret n° 85-1216 du 30 octobre 1985 modifiant, en application d'une directive du conseil des communautés européennes, certaines dispositions du livre V du Code de la santé publique (2^e partie) relatives aux spécialités pharmaceutiques. Journal Officiel de la République française du 21 novembre 1985. www.legifrance.gouv.fr

les mêmes, conséquence d'une espérance de vie plus brève, d'une connaissance plus lacunaire de la médecine, de moyens techniques considérablement moindres, d'actions préventives moins marquées, d'une façon de vivre radicalement différente, enfin, d'un environnement socio-économique et sanitaire incomparable.

La classification des médicaments – située, en 1914, à la fin et, en 2014, au début du dictionnaire – regroupe les spécialités en fonction de leur organe ou affection cible, ou encore de leurs propriétés thérapeutiques. Le nombre des items de classement est sans aucune mesure d'une borne à l'autre, le langage utilisé passant, de plus, du registre populaire au registre médical. Dans les anciennes versions, il existe peu de médicaments « *pour le cœur* » en regard de l'éventail dont nous disposons aujourd'hui pour traiter le « *système cardiovasculaire* », tandis que les médicaments disponibles « *contre la tuberculose* », très nombreux auparavant, le sont bien moins aujourd'hui dans la catégorie des « *anti-infectieux* ».

Des difficultés de classement rapportées aux propriétés de certaines spécialités peuvent également être relevées dans les éditions anciennes : la monographie de la Peptone Byla®, qui figure dans la classe « *tuberculose* », ne mentionne pourtant pas d'action sur cette pathologie ; cette spécialité est proposée pour le « *traitement de la dénutrition et des affections des voies digestives, anémies, cachexies, etc.* ». Ainsi pouvons-nous supposer que la mention « *etc.* » doit recouvrir la tuberculose en raison des répercussions importantes qu'elle a sur l'état général du sujet.

Les indications

Il est intéressant d'observer la multitude d'indications thérapeutiques revendiquées par nombre de spécialités pharmaceutiques du début du xx^e siècle. Si certaines monographies sont plus modestes, elles n'en sont souvent que plus évasives, englobant, sous l'expression « *toutes celles de* », une quantité supposée de pathologies comme dans « *toutes les maladies des enfants* », sans autre explication.

Plus encore, il n'est pas rare de lire à la fin d'une liste déjà considérable d'indications, n'ayant pas forcément de rapports logiques entre elles du point de vue thérapeutique, l'annotation « *etc.* », ce qui soulève une ambiguïté certaine sur le périmètre d'utilisation du médicament. La monographie de la Panutrine® (huile de foie de morue sous une forme poudre) illustre ce point, la rubrique « *indications* » mentionnant « *toutes celles de l'huile de foie de morue : scrofule, rachitisme, tuberculose, maladies de la peau, débilité, syphilis, maladies de la peau, phtisie pulmonaire, etc.* ». Cela procède certainement d'une association d'idées entre l'action connue (ou supposée) d'une substance avec un certain nombre de situations

cliniques dans lesquelles elle pourrait être utilisée parce que ces états pathologiques ont quelque chose en commun, au moins sur le plan intellectuel.

Le vocabulaire

Au début du xx^e siècle, le langage courant est employé alors qu'aujourd'hui un vocabulaire plus scientifique est d'usage. Dans la monographie des Sirops Henry Mure®, les propriétés pharmacologiques se réclament « *anti-nerveuses* » et les indications thérapeutiques visent la « *fatigue cérébrale* ». De même, le Peptonate de fer Robin®, « *véritable ferrugineux assimilable* », possède selon sa monographie plusieurs « *propriétés physiologiques et thérapeutiques : augmente la capacité respiratoire du sang, multiplie la richesse des hématies en hémoglobine et active les échanges* ».

La notion du risque

Au sein de l'édition du dictionnaire de 1914 ne figure aucune mention en rapport avec des contre-indications, des effets indésirables ou des précautions d'emploi. Au contraire, nombre de laboratoires évoquent l'innocuité de leurs produits – surtout par rapport à ceux de la concurrence –, ce qui représente un indéniable facteur de risque de toxicité et de mésusage selon notre vision actuelle. Il est très rare d'y trouver une monographie mettant en garde contre une dangerosité quelconque. Ainsi, pour reprendre l'exemple de la monographie du Peptonate de fer Robin®, cette spécialité « *ne produit ni constipation, ni diarrhée, ne nécessite aucun travail digestif, et ne provoque jamais la pesanteur d'estomac* ». De plus, des termes et expressions relevant d'un registre purement publicitaire sont employés au sein des monographies. Ils se veulent valorisants pour le produit et donc rassurants.

Une information sûre, exhaustive et immédiate

Aujourd'hui, les monographies des spécialités pharmaceutiques sont bien loin de ce qui pourrait s'apparenter à de la promotion. La question de la sécurité est cruciale et omniprésente dans la pratique quotidienne des professionnels de santé ; l'information apportée sur le risque doit donc être sûre et exhaustive, en fonction des données acquises de la science. À l'heure des nouvelles technologies et notamment d'internet, elle doit aussi être disponible le plus rapidement possible : les modifications de toute nature dans le texte d'un RCP et les alertes sanitaires régulières de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) doivent être mises à disposition du professionnel de santé immédiatement. Depuis plusieurs années, au-delà du traditionnel dictionnaire papier et de ses mises à jour régulières, les éditions

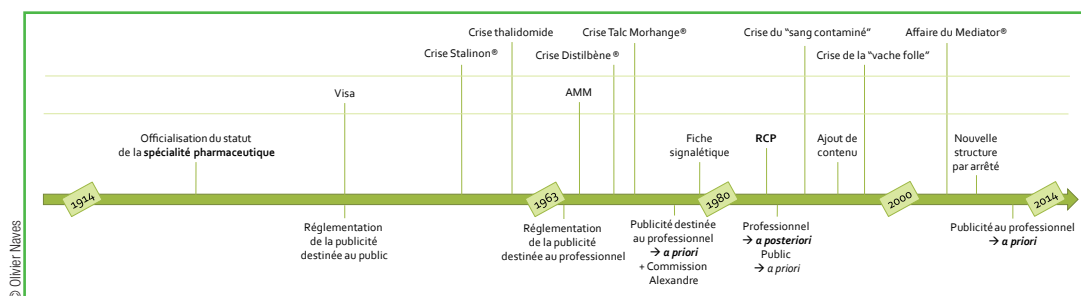


Figure 3. Les différents événements sanitaires du xx^e siècle et leurs conséquences réglementaires.

De haut en bas : les crises sanitaires, les procédures de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques, les informations à fournir aux professionnels de santé (RCP) et la réglementation de la publicité. Les repères temporels ponctuels correspondent à différentes éditions du *Dictionnaire Vidal*.

du Vidal proposent ainsi différentes solutions utilisant les nouvelles technologies de communication, pour un exercice professionnel plus sécurisé. Par ailleurs, le public visé s'est élargi avec la publication du Vidal officine® à compter de mars 2009 et avec l'élaboration d'autres outils tels que les Recos Vidal® ou les fiches grand public du Vidal de la famille®.

L'histoire se renouvelle-t-elle ?

Les pouvoirs publics ont entrepris de laborieux efforts au cours du temps pour réguler tant le médicament lui-même, en le distinguant du remède des anciens, que les éléments relatifs à son bon usage (dont le RCP est une composante majeure) ou à sa promotion auprès du public et des professionnels de santé.

La naissance et le renforcement de la législation sont le résultat d'une augmentation constante de l'exigence en matière de sécurité sanitaire. Les événements majeurs ayant un lien avec la santé publique ont, en effet, suscité, durant tout le xx^e siècle, des réactions de la part des pouvoirs publics (figure 3).

Le patient du xxi^e siècle est certainement moins exposé que son arrière-grand-père à des effets adverses incontrôlés dans l'usage des médicaments ou du moins l'est-il différemment. Cet avantage, il le doit à des dispositions législatives toujours plus contraignantes à tous les niveaux (fabrication, prescription, dispensation, administration, commerce, promotion, etc.), même si certaines d'entre elles sont prises dans le cadre tourmenté de crises sanitaires que la réglementation n'avait pas su prévoir (sans évoquer certains dévoiements de la pratique contournant volontairement ladite réglementation). Cette situation doit être mise au crédit d'une réglementation qui sait évoluer en même temps que la pratique, en prenant en compte les données acquises de la science, et, dans bien des cas aussi, qui sait devancer les problèmes.

Pouvons-nous cependant affirmer que la situation est maintenant suffisamment maîtrisée ? Une crise sanitaire

concernant un médicament est toujours à redouter. Bien sûr, si l'on s'en tient au circuit réglementé pour l'accès et l'usage de ces produits si particuliers que sont les spécialités pharmaceutiques, les contraintes actuelles (et futures) devraient en limiter le nombre. Mais parallèlement, un nouvel espace vient de s'ouvrir au commerce à distance. Il peut à la fois être sécurisé, comme dans le cadre du commerce électronique des médicaments, possible en France depuis juin 2013 à partir des officines de pharmacie [11], et complètement incontrôlé dès lors que le public s'adresse à d'autres sites d'approvisionnement ; ainsi, plus de la moitié des produits pharmaceutiques accessibles à partir d'internet seraient des contrefaçons.

En ce qui concerne la plupart des produits de santé disponibles, légalement ou non, sur internet, le consommateur est, hors des circuits légaux, définitivement seul, guidé à la fois par son libre arbitre et ses capacités financières. Dans ce contexte, il semble bien difficile d'imaginer les mesures législatives et réglementaires qui pourraient être prises par les pouvoirs publics pour protéger la population, ce qui reste la finalité ultime de la démarche en santé publique, d'autant plus que chacun d'entre nous ou presque a aujourd'hui accès à internet. Le remède s'est progressivement effacé devant la réglementation. Cent ans furent nécessaires pour qu'il devienne un médicament, pour que nous passions d'une situation sanitaire dominée par le caractère aléatoire de la thérapeutique (quand il ne s'agissait pas plus simplement de charlatanisme), à une autre où les moyens mis en œuvre sont censés offrir le maximum de sécurité possible. Il est paradoxal de constater que ce point de maturation dans l'usage des produits de santé, et du médicament plus particulièrement, se trouve subitement confronté, en quelques brèves années, à un espace qui l'annule dans tout son dispositif. ▀

Références

[8] Décret n° 2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain. Journal Officiel de la République française n° 0107 du 7 mai 2008. www.legifrance.gouv.fr

[9] Arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-21 du Code de la santé publique. Journal Officiel de la République française n° 0107 du 7 mai 2008. www.legifrance.gouv.fr

[10] Vidal. Vidal 2012 : le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2012.

[11] Arrêté du 20 juin 2013 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments par voie électronique Journal Officiel de la République française n° 0144 du 23 juin 2013. www.legifrance.gouv.fr

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

La fabrication des bas de contention : une exigence de qualité

La compression veineuse est utilisée dans le cadre de pathologies telles que les phlébites. La compression est l'un des rares secteurs où les ventes progressent encore dans les officines. Les différents fabricants innoveront continuellement, proposant de nouveaux coloris et de nouvelles matières. Ces dispositifs, pour être pris en charge par les organismes de sécurité sociale, doivent répondre à un cahier des charges précis et notamment respecter le niveau de compression affichée.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - bas ; certification ; chaussette ; collant ; compression ; contention

Nathalie JULIEN
Pharmacien titulaire

129 route de Boulbon,
13570 Barbantane, France

The manufacture of compression stockings: high quality standards. Vein compression is used in the context of pathologies such as phlebitis. Compression is one of the rare sectors where sales are still growing in pharmacies. Manufacturers are constantly innovating, offering new colours and new materials. In order for these devices to be covered by social security organisations, they must meet precise specifications and notably respect the level of compression which they claim to offer.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - certification; compression; sock; stocking; support; tights

Le déremboursement des veinotoniques, au 1^{er} janvier 2008, n'a fait qu'accroître l'essor des dispositifs de compression veineuse. La Haute Autorité de santé (HAS) a d'ailleurs précisé que « la prise en charge des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veineuse fait appel en premier lieu au respect de règles hygiéno-diététiques et, éventuellement, à la contention élastique veineuse (c'est-à-dire au port de bas et chaussettes de contention) » [1].

La fabrication des produits de contention veineuse s'appuie sur une grande technicité ainsi que sur une sélection de matières premières spécifiques, en particulier des fibres utilisées pour constituer les fils, eux-mêmes destinés à élaborer la surface.

Les fibres utilisées

♦ **Les matières premières** utilisées pour fabriquer les chaussettes, bas ou collants de contention peuvent être d'origine naturelle (animale, végétale ou minérale) ou



Figure 1. Machines destinées au filage.

encore d'origine synthétique :

- dans la première catégorie se retrouvent le coton, la soie, la laine, le lin et le caoutchouc ;
- les matières synthétiques sont la cellulose, les polyesters, les polyamides ou l'élasthanne.

Les matières naturelles confèrent de la solidité et sont de très bons absorbants quand celles à base de cellulose sont moins résistantes.

Les produits synthétiques se révèlent quant à eux plus résistants mais moins absorbants.

C'est en mélangeant ces différentes catégories de fibres qu'il est possible de donner au fil les caractéristiques recherchées. Le produit fini doit être élastique, doux et surtout assurer la compression voulue.

♦ **L'opération qui consiste à transformer les fibres, naturelles**

Adresse e-mail :
nathalie.chauderon@gmail.
com (N. Julien).

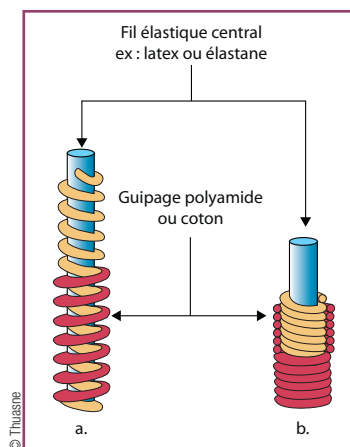


Figure 2. Guipage

ou synthétiques, en fils est appelée la filature (figure 1). Il existe différents types de fils : simples, retors ou guipés.

Ce sont les fils guipés qui sont utilisés pour la fabrication des bas de compression : une machine appelée "double guipeuse" entoure deux fils autour de la partie centrale, l'âme de la trame, le premier dans un sens et le second dans l'autre sens (figure 2). La nature de ces fils confère ses caractéristiques au produit fini.

Le guipage permet d'isoler l'âme de la trame – la partie élastique – afin qu'elle ne soit pas en contact avec la peau, ce qui donne de la douceur au produit. Le fil constituant l'âme peut être en élasthanne ou en gomme, matières qui apportent élasticité et compression. Les deux autres fils (la couverture) sont soit en coton, utilisé pour son absorbance, soit en polyamide, qui autorise la teinture et apporte de la douceur. La technique de guipage par l'air peut également être employée. Il n'y a alors plus de torsion de fibre : les trois fibres s'attachent par des points d'assemblage sous l'effet de l'air. Les fabricants de compression peuvent donc jouer sur de nombreux facteurs et donner différents aspects et qualités à leurs produits finis. Ces dernières années, l'offre est d'ailleurs devenue pléthorique.



Figure 3. Métier à tisser.

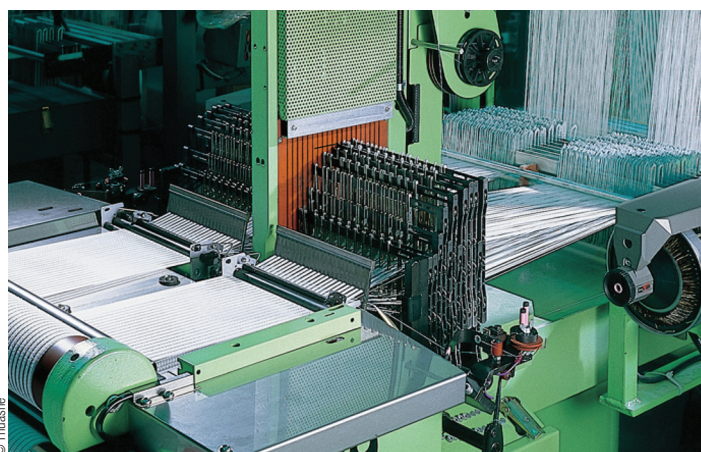


Figure 4. Tricoteuse rectiligne.

Le titrage des fils

Le titrage des fils est la relation entre la longueur d'un fil et son poids. Plusieurs unités sont utilisées pour titrer un fil.

Le denier semble être l'unité la plus courante ; il correspond au poids en gramme de 9 000 mètres de fil. Ainsi, plus le denier est grand, plus le tissu est épais. Mais il existe d'autres unités pour titrer un fil comme le tex (le poids en gramme de 1 km de fil) et le décitex (le poids en gramme de 10 km de fil).

Les fils naturels sont quant à eux caractérisés par leur numéro métrique (Nm) qui correspond au nombre de milliers de mètres pour 1 kg.

Le tricotage

Une fois les fils obtenus, deux méthodes existent pour obtenir de la surface : le tissage et le tricotage. Le tissage consiste en l'assemblage de deux fils à angles droits et permet l'obtention de tissus (figure 3). Les fils verticaux constituent la chaîne et les fils horizontaux, la trame. C'est la manière dont sont entrecroisées la chaîne et la trame qui définit le type de tissu (toile, sergé, satin, coutil).

Les bas de contention sont quant à eux réalisés sur des tricoteuses. Le tricotage consiste à entrelacer des mailles entre elles. Il existe des métiers à tisser rectilignes et

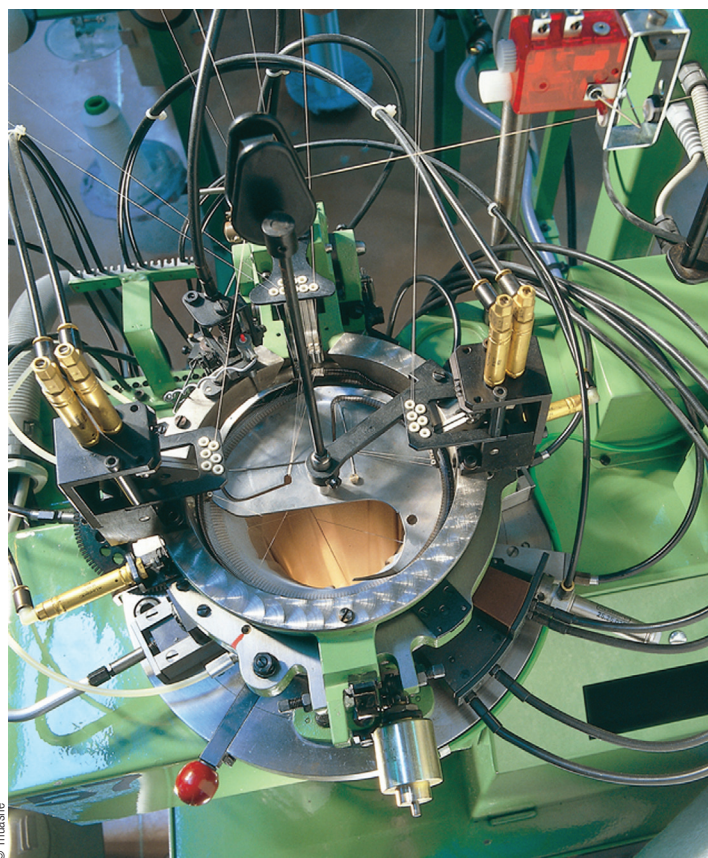


Figure 5. Tricoteuse circulaire.

d'autres circulaires (figures 4 et 5). Ces derniers sont les plus utilisés car ils ont l'avantage de ne pas nécessiter de couture. La fabrication sur métiers rectilignes est requise dans les cas de dysmorphies importantes et en pédiatrie.

Compression médicale : les contre-indications absolues

- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) avec indice de pression systolique (IPS) < 0,6.
- Microangiopathie diabétique évoluée pour une compression > 30 mmHg.
- *Phlegmatia cærulea dolens* (phlébite bleue douloureuse avec compression artérielle).
- Thrombose septique.

Pour fabriquer un bas de compression, il faut deux types de fils : de maille et de trame. Le premier donne son aspect au bas quand le second lui confère son élasticité, c'est-à-dire le bon niveau de pression sur la jambe. Ces deux fils sont placés sur une machine à tricoter circulaire ; il en sort un tube irrégulier en trois parties : la tige, le talon et le pied. La pointe du pied, encore ouverte, est d'abord confectionnée, puis le produit est teint et thermofixé, c'est-à-dire qu'il est glissé sur une pièce en aluminium qui a la forme d'une chaussette ou d'un bas. Il est ensuite entreposé un certain temps dans une chambre dont la température et le taux d'humidité sont régulés afin de lui donner sa forme anatomique et son aspect final. La fabrication se termine par quelques opérations de confection, comme la pose de dentelle ou d'une bande autofixante.

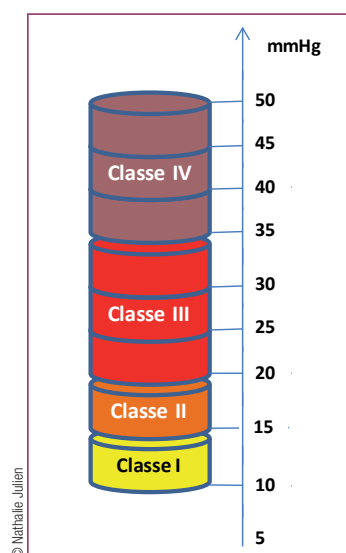


Figure 6. Différentes classes de compression et pressions correspondantes.

Le respect du cahier des charges

Un certain nombre de contraintes techniques doivent être respectées pour fabriquer des bas de compression, observer le cahier des charges de la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) et obtenir un remboursement [2].

♦ **La construction (bas, chaussette ou collant) doit être tricotée et constituée d'un fil de maille et d'une trame** toutes les unes ou deux rangées selon la catégorie de remboursement. La construction des fils nécessite au minimum un simple guipage pour la maille et un double pour la trame. De même, un titrage minimal des fils est requis pour la maille, la trame et l'âme de la trame.

♦ **Selon la pression mesurée au niveau de la cheville**, les bas sont historiquement répartis en quatre classes (encadré 1, figure 6) :

- classe I : entre 10 et 15 mmHg ;
- classe II : entre 15,1 et 20 mmHg ;
- classe III : entre 20,1 et 36 mmHg ;
- classe V : supérieur à 36 mmHg.

♦ **La dégressivité de la compression de la cheville à la cuisse**, qui doit être continue tout le long du produit, est au maximum :

Références

- [1] Haute Autorité de santé. Résultats de la réévaluation. 2^e phase. Fiches explicatives par classe thérapeutique. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiches_explicatives-classe-therapeutique.pdf
- [2] Haute Autorité de santé. La compression médicale dans les affections veineuses chroniques. Décembre 2010. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_dans_les_affections_veineuses_chroniques.pdf



Figure 7. Conditionnement des articles de contention.

- de 75 % en classe I ;
 - de 70 % en classe II ;
 - de 60 % en classe III ;
 - de 40 % en classe IV.
- ♦ **La pression résiduelle au mollet est :**
- d'au moins 75 % de la pression pour les classes I et II ;

- de 50 à 80 % pour les classes III et IV.

♦ **Le produit doit comporter un talon**, lequel doit être obtenu par diminutions/augmentations du nombre de mailles (pour assurer le bon positionnement de la zone cheville).

♦ **Trois diamètres de machine doivent au minimum être utilisés** pour la réalisation de toutes les tailles afin de conserver une densité de maille, donc de compression, homogène.

♦ **Les bas doivent être lavables** pour des questions d'hygiène et parce que le lavage leur permet de retrouver leurs propriétés compressives.

♦ **La durabilité des bas** doit être au minimum de six mois. Elle peut être contrôlée soit par un test de durabilité *in vivo*, soit par un test de vieillissement accéléré prédictif *in vitro* qui doit mettre en évidence une éventuelle dégradation du dispositif à l'usage, entraînant une altération de ses qualités thérapeutiques. Il consiste à vérifier la pression exercée par le dispositif avant et après une série de stress. Cet essai doit être réalisé avec le bas témoin de chaque classe de pression et la dégressivité ne doit pas excéder le pourcentage décrit.

♦ **Les produits doivent être testés afin d'être certifiés conformes** et ainsi obtenir un remboursement. En France, c'est l'Association qualité sans but lucratif (Asqual), organisme

indépendant, qui réalise la certification des produits sur demande du fabricant. L'Asqual confie à un laboratoire d'essais accrédité par le Comité français pour l'accréditation (Cofrac) la mission d'effectuer un audit et des tests, dont le but est notamment de vérifier que le niveau de compression revendiqué est bien respecté. Les produits obtiennent ainsi une certification, puis un remboursement :

- 22,40 € pour les chaussettes ;
- 29,78 € pour les bas ;
- 42,03 € pour les collants (figure 7).

Les fabricants de compression ciblent de manière générale la fourchette haute de pression de la classe. Ainsi, la pression au niveau de la cheville sera de 14 mmHg pour la classe I, de 18 mmHg pour la classe II, etc. Il est quasiment impossible de respecter *stricto sensu* un niveau de pression. En effet, le simple fait de régler la machine, de changer d'opérateur ou de fibre, voire les conditions climatiques modifie la valeur. Cependant, l'externalisation des contrôles garantit que tout produit de compression remboursé corresponde au cahier des charges de la LPPR. ▶

Encadré 1. La question de l'harmonisation des classes de compression en Europe

S'il n'existe pas, en Europe, d'harmonisation normative en matière de bas, l'*European Committee of Standardization* propose cette classification :

- classe I, de 15 à 21 mmHg ;
- classe II, de 23 à 32 mmHg ;
- classe III, de 34 à 46 mmHg ;
- classe IV, au-delà de 49 mmHg.

Ces valeurs de pression sont nettement supérieures aux valeurs françaises, la classe I européenne équivalant à une classe II française.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

limiter les récurrences de lithiases urinaires

Les lithiases urinaires sont des affections fréquentes, souvent épisodiques mais pouvant générer d'intenses douleurs. Il est indispensable de respecter des règles hygiéno-diététiques adaptées et de mettre en place un traitement préventif pour limiter les récurrences.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - calcul urinaire ; colique néphrétique ; diurèse ; lithiase ; oxalate de calcium

Stéphane BERTHÉLÉMY
Pharmacien

Pharmacie de Cordouan,
24 avenue de la République,
17420 Saint-Palais-sur-Mer,
France

Limiting the recurrence of kidney stones. Kidney stones are common conditions, often episodic, but can cause intense pain. It is essential to follow an adapted diet and personal health practices and to put in place a preventive treatment to limit recurrences.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - calcium oxalate; diuresis; kidney colic; lithiasis; urinary calculus

La lithiase urinaire est une maladie fréquente, caractérisée par la formation de concrétions cristallines (encore appelées “calculs” ou “pierres”) qui se développent dans les voies urinaires (reins, uretères, vessie). Les coliques néphrétiques sont dues à la migration d’un calcul dans l’uretère. Elles sont dites “compliquées” en fonction du terrain du patient (grossesse, insuffisance rénale chronique, rein transplanté ou unique, uropathie connue, patient séropositif sous indinavir) ou en raison de l’existence, d’emblée ou secondairement, de signes de gravité (infection, hématurie, oligo-anurie) et de la persistance d’une douleur intense malgré les traitements antalgiques. Il s’agit d’une urgence médicale.

Expliquer brièvement la pathologie

La classification des calculs est fonction de leur nature chimique.

♦ **Les lithiases calciques** (70 %) sont les plus fréquentes. Les calculs sont constitués d’oxalates, de phosphates ou de carbonates de calcium. Ils sont visibles à la radiographie et sont dits “radio-opaques”.

♦ **Les calculs d’acide urique** (15 à 20 %) surviennent toujours en

milieu acide et sont transparents aux rayons X. Ils peuvent être dissous en modifiant l’acidité des urines par alcalinisation.

♦ **Les lithiases phosphatiques** (10 %), composées de phosphate ammoniaco-magnésien, sont fréquemment favorisées ou associées à une infection urinaire (*Proteus*, *Enterobacter*). Ces calculs sont bien visibles aux rayons X [1].

♦ **Les lithiases médicamenteuses**, assez rares (0,1 %), peuvent avoir pour origine la cristallisation urinaire du médicament ou de ses métabolites (floctafénine, Idarac® ; triamtérène, Isobar®, Prestole® ; quinolones, Ciflox®, Noroxine®, Apurone® ; indinavir, Crixivan®) ou des modifications métaboliques ou électrolytiques des urines induites par les médicaments entraînant la formation de calculs (anti-acides à base d’oxyde d’aluminium, d’hydroxyde de magnésium ou de carbonate de calcium,

Gaviscon®, Rennie®... ; diosmectite, Smecta® ; amiodarone, Cordarone® ; furosémide, Lasilix®) [2].

La lithiase urinaire est habituellement asymptomatique. La colique néphrétique se déclenche lorsque le calcul obstrue les voies urinaires, entraînant une hyperpression en amont, avec une distension des cavités urinaires. La crise se manifeste alors par des douleurs extrêmement violentes, débutant soudainement dans le bas du dos ou du ventre ou encore sur un côté. Elle est accompagnée souvent de signes digestifs (nausées, vomissements), parfois de fièvre et de frissons. Ces douleurs sont souvent difficiles à calmer. Il est possible d’observer une hématurie. L’interrogatoire et l’examen clinique permettent le plus souvent d’établir le diagnostic ; toutefois, des examens complémentaires recherchent d’éventuelles complications.

♦ **Une bandelette urinaire**, réalisée en tout premier lieu, retrouve

Les lithiases urinaires en quelques chiffres

- Les lithiases urinaires touchent 10 % de la population des pays industrialisés.
- En France, 5 à 10 millions de personnes souffriront d’une lithiase dans leur vie.
- Sans traitement préventif, on dénombre 50 % de récurrences à cinq ans.
- Deux à quatre hommes sont concernés pour une femme.
- Les lithiases sont responsables de 2 % des insuffisances rénales terminales.

Adresse e-mail :
sberthelemy17@wanadoo.fr
(S. Berthélémy).

souvent une hématurie microscopique en faveur d'une origine lithiasique ; un pH urinaire acide peut être un élément évoquant un calcul d'acide urique ; enfin si la bandelette détecte la présence de leucocytes, un examen cytotobactériologique urinaire (ECBU) doit permettre de rechercher une éventuelle infection.

♦ **L'échographie urinaire** permet de visualiser les calculs et d'évaluer leur position et leur retentissement sur l'arbre urinaire.

♦ **La radiographie standard de l'abdomen ou abdomen sans préparation (ASP)** montre plus précisément la taille et la position des calculs opaques aux rayons X.

♦ **L'urographie intraveineuse (UIV)** permet de localiser la lithiase sur son trajet urétral et de découvrir une possible malformation urinaire associée.

♦ **La tomodensitométrie abdominale ou scanner abdominal sans injection** est le meilleur moyen diagnostique ; elle permet de mettre en évidence les petits calculs radio-opaques ou transparents difficilement visibles sur les examens habituels.

♦ **Le bilan biologique** comporte un ECBU, un dosage de la créatinine, l'analyse spectrométrique des calculs expulsés et un bilan phosphocalcique [3].

Décrire les facteurs de risque

Plusieurs facteurs contribuent à la formation des calculs rénaux :

- **les régimes alimentaires déséquilibrés**, riches en protéines animales, en sodium ou en sucres ;
- **une diurèse insuffisante** car plus les urines sont concentrées, plus le risque de précipitations des constituants augmente ;
- **une transpiration accrue**, ce qui explique que l'été, un séjour dans les pays chauds ou une activité sportive intense soient des circonstances favorisantes ;

- **un pH urinaire trop acide** qui favorise la formation d'acide urique alors qu'un pH urinaire trop alcalin favorisera celle de calculs d'urate ;

- **le sexe et l'âge** puisqu'il s'agit d'une affection du sujet entre 20 et 50 ans (au-delà de 60 ans, il s'agit plutôt de récurrences) qui touche deux à quatre hommes pour une femme ;

- **une stase urinaire** (obstacle cervical, adénome prostatique...) ;

- **des anomalies métaboliques acquises** comme une hyperparathyroïdie primaire entraînant une hypercalcémie, une hyperuricémie ou une hypocalciurie ;

- **des antécédents familiaux et des prédispositions génétiques** (cystinurie) ;

- **des malformations anatomiques** comme la maladie de Cacchi Ricci (maladie congénitale rénale) ou la polykystose rénale ;

- **la présence d'infections urinaires à germes uréasiques** (*Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*) qui favorisent la lithogénèse. Ces bactéries possèdent une enzyme, l'uréase, qui dégrade l'urée en une matrice protéique sur laquelle précipitent les sels minéraux pour former des calculs phospho-ammoniacomagnésiens [3].

Expliciter les différents traitements

Le traitement médical est privilégié en première intention [4].

Son objectif est l'élimination spontanée du calcul, qui survient dans 68 % des cas lorsque sa taille est inférieure à 5 mm et dans 47 % des cas quand elle est comprise entre 5 et 10 mm et ce, dans un délai d'une à quatre semaines.

En cas d'échec du traitement médical ou de complications, des méthodes instrumentales sont utilisées : lithotritie par ondes de choc, uroscopie souple ou rigide, néphrolithotomie percutanée.

Prise en charge de la colique néphrétique

♦ **La prise en charge médicale, réalisée en urgence, consiste dans un premier temps à soulager la douleur** par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de kétoprofène en particulier, en l'absence de contre-indications (grossesse, insuffisance rénale chronique, prise de médicament antivitamine K, hémorragie évolutive, ulcère non traité). Les AINS diminuent la filtration glomérulaire par inhibition de la synthèse des prostaglandines, entraînent une relaxation des fibres musculaires lisses des voies urinaires et réduisent l'œdème inflammatoire au niveau de l'obstacle. La voie intraveineuse (Profénid® 100 mg en IV lente) est préférée pour sa rapidité d'action. En cas de douleurs modérées, des antalgiques de palier I ou II peuvent être associés à des antispasmodiques. En cas de douleurs intenses ou de contre-indications aux AINS, des antalgiques morphiniques par voie systémique peuvent être administrés d'emblée.

♦ **Des traitements visant à faciliter l'expulsion du calcul ont été récemment testés** comme les α -bloquants urosélectifs (tamsulosine) qui induisent, par leur action sur les récepteurs $\alpha 1D$ adrénergique, une relaxation de la musculature lisse urétrale facilitant le passage du calcul. Leur utilisation est donc indiquée en cas d'obstacle urétral lithiasique < 10 mm. Toutefois, la tamsulosine n'a pas encore d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication en France. Les inhibiteurs calciques ont aussi démontré un intérêt dans l'expulsion du calcul [5-7].

Traitement curatif des calculs urinaires

Les indications du traitement urologique dépendent du nombre, de

la taille, de la localisation et de la nature chimique du calcul ainsi que des manifestations cliniques mais aussi du type de patient (âge, antécédents...). Le traitement repose sur la destruction de la lithiase par voie extracorporelle, endoscopique ou percutanée.

♦ **La lithotritie extracorporelle** utilise des ondes de choc qui, générées à l'extérieur du corps, le traversent pour atteindre le calcul et le fragmenter. Les petits éclats s'éliminent ensuite par les voies naturelles. Ce traitement nécessite le plus souvent une anesthésie légère mais l'intervention peut parfois être effectuée en ambulatoire sans anesthésie. Tout calcul, quelle que soit sa localisation sur les voies urinaires, peut être traité par cette méthode ; cependant, si le calcul est volumineux (> 2 cm), d'autres techniques seront préférées.

♦ **L'utéroscopie rigide ou souple** consiste à diriger un appareil endoscopique jusqu'à la lithiase pour la fragmenter en utilisant une source laser ou des chocs pneumatiques. L'appareil pénètre les voies urinaires depuis l'extérieur et remonte jusqu'aux cavités rénales en circulant dans l'urètre, la vessie et les uretères. Cette technique nécessite la mise en place d'une sonde interne JJ qui sera ôtée une fois les fragments lithiasiques éliminés.

♦ **La néphrolithotomie percutanée** est une intervention chirurgicale sous anesthésie générale qui est réservée aux calculs volumineux (> 2 cm) et qui nécessite de ponctionner le rein sous contrôle échographique pour accéder aux cavités rénales. La lithiase est ensuite détruite sous contrôle visuel endoscopique. Un drain externe est conservé pendant quelques jours.

Donner des conseils

Les mesures diététiques permettent de prévenir les récurrences tout comme certaines plantes et souches homéopathiques [4].

Apports hydriques

Le patient doit veiller à :

- augmenter la ration journalière (2,5 à 3 L) afin d'obtenir une augmentation du débit urinaire (diurèse > 2 L/jour) ;
- bien répartir la prise de boissons tout au long de la journée, en buvant notamment le soir ou en cas de réveil nocturne car les urines sont particulièrement concentrées en substances lithogènes durant la nuit ;
- diminuer la consommation de thé, en raison de sa richesse en oxalate, de café et de bière, riche en purines, qui augmentent l'excrétion d'acide urique dans les urines (hyperuricurie) ;
- boire des jus d'agrumes, riches en citrate, puissant inhibiteur de la cristallisation ;
- alcaliniser, en cas de lithiase urique, les urines en buvant des eaux bicarbonatées (Vichy Saint-Yorre®, Vichy Célestins®, Badoit®...) en veillant néanmoins à la charge en sodium qui peut être contre-indiquée dans certaines affections cardiovasculaires. L'alcalinisation des urines peut aussi être favorisée par la prise de médicaments alcalinisants comme Foncitril® ou Alcaphor® (citrate de sodium et de potassium).

Apports alimentaires

Il convient de :

- limiter la consommation d'aliments riches en calcium comme les fromages à pâte dure, les produits laitiers et certaines eaux fortement minéralisées (Hépar®, Contrex®, Vittel®, Perrier®...) ; un apport quotidien de 800 à 1 000 mg de calcium est conseillé, soit environ deux produits laitiers ;
- diminuer la consommation des aliments riches en oxalate (chocolat, épinards, rhubarbe, oseille, asperges, betteraves) et éviter un apport de vitamine C ou D en grandes quantités ;

- contrôler les apports en protéines animales (maximum 150 g de viande ou de poisson par jour) ;
- éviter l'excès de sel alimentaire qui augmente la natriurèse (excès de sel dans les urines) qui accroît elle-même la calciurie (excrétion de calcium dans les urines) en limitant le sel de table et les aliments riches en sel (charcuterie, plats industriels cuisinés...) ;
- limiter la consommation d'aliments apportant de l'acide urique (charcuterie, abats, gibier) [8].

Phytothérapie

L'orthosiphon, le pissenlit, les baies de genévrier et la prêle des champs peuvent notamment être conseillés pour accroître, en dehors des crises, le volume des urines et favoriser l'élimination des cristaux peu volumineux.

Homéopathie

Uricum acidum 5 CH (calculs d'acide urique), *Oxalicum acidum* 5 CH (calculs d'oxalate) ou *Phosphoricum acidum* 5 CH (calculs de phosphate) peuvent être recommandés à raison de cinq granules le matin.

Par ailleurs, sont conseillés :

- *Sarsaparilla* 5 CH en cas de difficultés à uriner et d'irritation lors de la miction (5 granules 3 fois/jour) ;
- *Berberis vulgaris* 5 CH en cas de coliques néphrétiques chroniques ;
- *Belladonna* 5 CH pour calmer les spasmes douloureux ;
- Poconéol n° 57® solution buvable, complexe homéopathique indiqué dans les lithiases biliaires et rénales (5 à 15 gouttes par jour dans un demi-verre d'eau en une ou plusieurs prises). ▶

Références

- [1] Dussol B, Lechevallier E. Maladies et grands syndromes. La lithiase urinaire (259). Faculté de médecine de Marseille. Septembre 2005. <http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/Comite-etudes/ItemsENC/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/Item259/Item259.htm>
- [2] Servais A, Daudon M, Knebelman B. Lithiases médicamenteuses. Annales d'urologie. 2006;40:57-68.
- [3] Champy C, Traxer O, Mozer P; Association française d'urologie. Lithiases urinaires. Chapitre 15, Item 262, UE8. <http://urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/lithiase-urinaire.html>
- [4] Dalibon P. La lithiase urinaire, une affection sous surveillance. Act Pharm. 2015;542:23-9.
- [5] Balssa L, Kleinclauss F. Prise en charge des coliques néphrétiques aiguës. Prog Urol. 2010;20(11):802-5.
- [6] Prise en charge des coliques néphrétiques de l'adulte dans les services d'accueil et d'urgences. 8^e Conférence de consensus de la Société francophone d'urgences médicales. Marseille, 23 avril 1999. www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/HAS/1999/coliqueneph.pdf
- [7] Weber C, Bréchet AC, Branstatter H et al. Colique néphrétique aiguë. Service de médecine de premier recours, Hôpitaux Universitaires de Genève, DMCPRU, 2013. www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/colique_nephretique_arce.pdf
- [8] Association française d'urologie (AFU). Règles diététiques et calculs urinaires. <http://urofrance.org/fileadmin/documents/data/FI/2010/FI-2010-00040001-5/TEXF-FI-2010-00040001-5.PDF>

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Si l'amiodarone m'était contée

Pierre-François
MAFFIOLETTI^a

Étudiant en 3^e cycle
d'études de pharmacie

Marie-Laure LAROCHE^b
Professeur des Universités-

Praticien hospitalier,
responsable

Claire FILLOUX^b
Pharmacien

praticien attaché

Jacques BUXERAUD^{c,*}
Professeur des Universités

^aRue Georges Beljean,
Domaine d'Agrippa,
87000 Limoges, France

^bCentre régional
de pharmacovigilance,
de pharmaco-épidémiologie
et d'information sur
les médicaments,
Hôpital Dupuytren-CHU,
2 avenue Martin-Luther-
King, 87042 Limoges cedex,
France

^cFaculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

L'amiodarone est un antiarythmique très utilisé en cardiologie et dont la pharmacologie est complexe. Il est important que le pharmacien connaisse bien ce médicament afin de pouvoir maîtriser, identifier et analyser les divers effets indésirables qui peuvent être liés à sa prise.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - amiodarone ; antiarythmique ; effet indésirable

An overview of amiodarone. Amiodarone is an antiarrhythmic medication frequently used in cardiology with a complex pharmacology. It is important that the pharmacist has good knowledge of this drug in order to be able to control, identify and analyse the various potential adverse effects.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

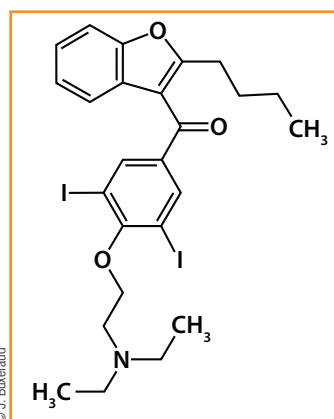
Keywords - adverse effect; amiodarone; antiarrhythmic medication

Le cœur est un muscle qui fonctionne de façon autonome : il peut générer et faire circuler un courant électrique grâce à la présence, dans ses parois, de nœuds et de faisceaux de fibres nerveuses conductrices. À chaque impulsion électrique, le muscle cardiaque se contracte, puis se dilate alternativement ; les cavités, oreillettes et ventricules se vident et se remplissent de sang par le jeu d'ouverture et de fermeture des valves cardiaques situées entre les cavités et les gros vaisseaux artériels. Ainsi, le sang circule dans tout l'organisme au rythme de la pompe cardiaque. Lorsque le cœur bat anormalement et que l'électrocardiogramme (ECG) est perturbé, il est question de troubles du rythme cardiaque et lorsque le cœur s'accélère ou ralentit, de troubles de la fréquence cardiaque.

Une molécule iodée

L'amiodarone (figure 1) est une molécule qui renferme, dans sa structure, deux atomes d'iode fixés sur un noyau aromatique, à l'origine de certains effets indésirables tels que les dysthyroïdies.

Lors de la métabolisation, une partie de l'iode se détache de la molécule. Cet iode défixé se retrouve dans



© J. Buxeraud

Figure 1. Structure chimique de l'amiodarone.

les urines sous forme d'iodure, soit 6 mg/24 heures pour une prise quotidienne de 200 mg d'amiodarone. Le reste de la molécule, donc la plus grande partie de l'iode, est éliminé par voie fécale après passage par le foie.

Un mécanisme d'action complexe

♦ **L'amiodarone fait partie des antiarythmiques de classe III** selon la classification de Vaughan-Williams [1]. Cette classification rassemble les différents anti-arythmiques en fonction de leurs modes d'action sur les cellules cardiaques, plus précisément leurs actions sur les

canaux voltage-dépendants influençant la contraction myocardique.

♦ **Pour que les cellules cardiaques puissent se contracter**, il faut dépasser un certain seuil de dépolarisation ou de repolarisation, puis revenir à un potentiel dit "basal" pour terminer la contraction (figure 2). Ces seuils sont franchis grâce à des mouvements ioniques au travers de canaux. La première phase de croissance de la courbe est une entrée de sodium (Na^+) dans la cellule ; l'amplitude de cette dépolarisation est en rapport avec la puissance de la contraction. La seconde phase est une fermeture des canaux Na^+ et une ouverture lente des canaux calciques (Ca^{2+} , entrant) créant une phase plateau en rapport avec le temps de contraction myocardique. Enfin, une phase d'ouverture des canaux potassiques (K^+ , sortant) permet de revenir à un potentiel basal, cette phase étant également en rapport avec la durée de contraction.

♦ **L'amiodarone agit sur la phase de sortie potassique** en diminuant le flux sortant et en allongeant le temps d'une contraction, c'est l'"effet chronotrope négatif" [2].

Il existe également une composante basée sur l'automatisme

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

des contractions, cet "ordre" étant donné par les cellules sinusoïdales. L'amiodarone diminue cet automatisme sinusal : c'est l'"effet bathmotrope négatif". La conduction de ce signal est également ralentie aux différentes parties du muscle cardiaque : c'est l'"effet dromotrope négatif". Enfin, l'amiodarone a la capacité de "soulager" le travail du myocarde en abaissant sa consommation en oxygène et en favorisant son irrigation sanguine par modulation de la musculature des artères coronaires.

Une très longue demi-vie

L'amiodarone est une molécule à longue demi-vie (encadré 1), soit 20 à 100 jours selon les sujets, et à forte affinité tissulaire. L'activité thérapeutique est obtenue, en moyenne, en une semaine.

♦ **Pendant les premiers jours de traitement**, le produit s'accumule dans les tissus de l'organisme, particulièrement au niveau du tissu adipeux. Le bilan entrée/sortie ne s'équilibre qu'au bout de quelques mois. Cela rend nécessaire une dose de charge en début de traitement pour créer une imprégnation indispensable à l'activité thérapeutique : en général, 600 mg par jour d'amiodarone (soit trois comprimés) pendant huit à dix jours. La prise d'amiodarone, qui se fait en théorie un jour sur deux, se réalise en pratique cinq jours sur sept.

♦ **En traitement d'attaque**, le schéma posologique habituel est

Encadré 1. À propos de la demi-vie d'élimination d'un médicament

La demi-vie d'élimination représente le temps que met une substance médicamenteuse à diminuer de moitié sa concentration plasmatique. Il s'agit d'un paramètre pharmacocinétique important pour déterminer la fréquence d'administration d'un médicament.

En théorie, il faut cinq à sept demi-vies pour qu'un médicament soit totalement éliminé de l'organisme après son administration, en sachant que la demi-vie de l'amiodarone peut atteindre 100 jours, ce qui correspond à un temps d'élimination potentiel de 700 jours, soit presque deux années.

de trois comprimés à 200 mg par jour, pendant huit à dix jours. Dans certains cas, des posologies supérieures (quatre à cinq comprimés à 200 mg par jour) sont nécessaires, toujours sur des périodes brèves et sous surveillance électrocardiographique.

♦ **En traitement d'entretien**, il convient de rechercher la dose minimale efficace, variable selon les patients d'un demi-comprimé à deux comprimés par jour.

De multiples effets indésirables

La connaissance des effets indésirables est très importante pour l'exercice officinal. Le pharmacien doit délivrer un conseil efficace et judicieux, permettant de sécuriser le traitement [3].

♦ **L'un des effets les plus fréquents de l'amiodarone est la photosensibilisation**, surtout au cours de la deuxième année de traitement. Les risques peuvent, de plus, persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement compte tenu de la longue

demi-vie. Il faut donc éviter l'exposition à la lumière du soleil ou se protéger par des vêtements et un écran à indice fort ou à haute protection.

♦ **Un autre effet secondaire cutané**, plus rare, peut apparaître. Il s'agit d'une pigmentation cutanée bleue ou gris-ardoise appelée pharmacothésaurisme qui est due à des dépôts excessifs de lipofuscine (pigment qui résulte de la dégradation des organites cellulaires) au niveau épidermique. Cet effet, bien que rare, doit être connu du pharmacien.

♦ **L'amiodarone peut entraîner des anomalies thyroïdiennes**, particulièrement chez les patients ayant des antécédents de troubles thyroïdiens. La prise d'amiodarone provoque une hausse du capital iodé, l'iode étant à la base de la production des hormones thyroïdiennes T3 (tri-iodo-thyronine) et T4 (thyroxine). Cet apport important d'iode, qui perturbe cette production, peut conduire à une hyperthyroïdie ou, au contraire, une hypothyroïdie (tableau 1).

Si l'un de ces effets est avéré, corroboré par la valeur de la thyro-stimuline (TSH), une décision doit être prise par le cardiologue. Dans le cas d'une hypothyroïdie, une supplémentation par la lévothyroxine doit être envisagée. Dans le cas d'une hyperthyroïdie, il faut impérativement arrêter le traitement en raison du risque de survenue de thyrotoxicose. Dans certaines hypothyroïdies graves, il convient d'envisager la prise d'un antithyroïdien de synthèse.

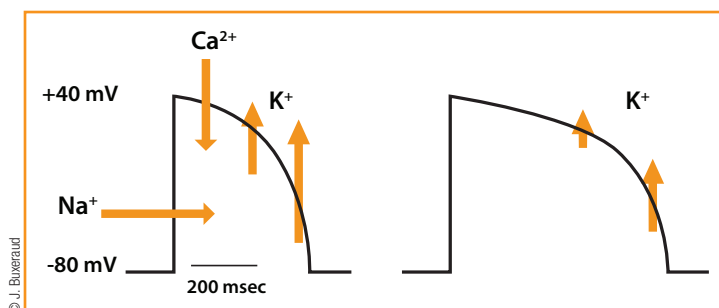


Figure 2. Courbe de dépolarisation/repolarisation d'une cellule myocardique.

♦ **L'amiodarone entraîne des microdépôts cornéens** chez plus de 90 % des patients traités pendant une durée supérieure à trois mois. Ces dépôts sont généralement asymptomatiques et autorisent la poursuite du traitement, n'entraînant des perturbations visuelles à type de vision trouble et de halos que dans moins de 10 % des cas. Cet effet étant réversible à l'arrêt du traitement, il convient de rassurer un patient qui le relate à l'officine. En cas de vision trouble ou de baisse de l'acuité visuelle, un examen ophtalmologique complet incluant un fond d'œil doit être rapidement pratiqué. L'arrêt du traitement est requis en cas d'apparition d'une neuropathie ou d'une névrite optique en lien avec la prise d'amiodarone en raison d'un risque potentiel d'évolution vers la cécité.

♦ **Les atteintes pulmonaires liées à la prise d'amiodarone** surviennent dans 5 à 7 % des cas [4]. Cet effet peut être dose-dépendant ou immuno-allergique. Les premières alertes sont une dyspnée à l'effort et une toux non-productive pouvant être associées à une très grande fatigue avec amaigrissement. Dans ce cas, un contrôle radiologique est nécessaire pour mettre en évidence une possible pneumopathie interstitielle. En cas de confirmation, l'arrêt du traitement est obligatoire pour qu'une régression soit observée (en trois à quatre semaines). Les signes d'opacité à la radiographie peuvent cependant persister plusieurs mois.

Important

Un dosage de thyroïdostimuline (TSH) est systématiquement recommandé avant le début du traitement par amiodarone, puis régulièrement au cours du traitement et plusieurs mois après son arrêt et en cas de suspicion clinique de dysthyroïdie.

Tableau 1. Signes cliniques des dysthyroïdies.

Signes d'une hypothyroïdie	Signes d'une hyperthyroïdie
Troubles du sommeil	Irritabilité, nervosité
Prise de poids	Amaigrissement
Constipation	Diarrhées
Asthénie	Tremblements
Frilosité	Sudation
Augmentation de la TSH	Tachycardie
	Goitre
	TSH effondrée

TSH : thyroïdostimuline.

♦ **L'amiodarone est majoritairement métabolisée par le foie et les atteintes hépatiques** se manifestent par des signes non spécifiques (asthénie, nausées, douleurs abdominales) et par des symptômes plus caractéristiques (apparition d'un ictère). Au niveau biologique, il est possible d'observer une élévation des enzymes hépatiques, souvent en début de traitement. L'atteinte hépatique peut être découverte de manière fortuite à l'occasion d'un bilan biologique de routine. En conséquence, la surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée au cours du traitement par l'amiodarone.

♦ **Les effets cardiaques de l'amiodarone** sont dose-dépendants. Il s'agit régulièrement d'effets bradycardisants avec quelques rares troubles provoquant un dysfonctionnement sinusal. Le ralentissement de la fréquence cardiaque peut être plus accentué chez les sujets âgés. Un ECG doit être pratiqué avant la mise en route du traitement. Il est à noter que sous amiodarone, l'ECG est modifié. Cette modification, dite "cordaronique", consiste en un allongement de l'intervalle QT, signe d'imprégnation thérapeutique et non de toxicité.

L'effet arythmogène de l'amiodarone est faible, voire plus faible que celui de la plupart des autres médicaments anti-arythmiques, et survient généralement dans un contexte de facteurs favorisant

l'allongement de l'intervalle QT tels que certaines associations médicamenteuses et/ou des troubles électrolytiques.

Une source éventuelle d'interactions médicamenteuses

Divers médicaments peuvent générer des interactions médicamenteuses lorsqu'ils sont associés à l'amiodarone.

♦ **L'amiodarone est un puissant inhibiteur des isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9**, qui ralentit le métabolisme de certains médicaments et peut, par augmentation de leurs concentrations plasmatiques, majorer le risque d'effets indésirables lié à ces produits et entraîner des conséquences parfois graves comme une augmentation du risque hémorragique en présence d'antivitamines K (warfarine, fluindione, acénocoumarol). Une surveillance biologique (*international normalized ratio* [INR]) est nécessaire pour permettre une adaptation posologique.

♦ **La prudence s'impose aussi tout particulièrement avec la ciclosporine** dont une augmentation des concentrations sanguines peut induire un risque de néphrotoxicité.

♦ **L'amiodarone inhibe un transporteur d'efflux, la P-glycoprotéine**, et peut interférer avec les médicaments qui sont également substrats de cette P-glycoprotéine, tels les anticoagulants oraux directs (dabigatran).



Références

- [1] Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol.* 1984 Apr;24(4):129-47.
- [2] Martindale: The Complete Drug Reference. 3^e édition. Gurnee (États-Unis): Pharmaceutical Press; 2014.
- [3] Vasić NR, Milenković BA, Pešut DP et al. Drug induced lung disease--amiodarone in focus. *Med Pregl.* 2014 Sep-Oct;67(9-10):334-7.
- [4] Giardina E-G, Zimetbaum PJ. Major side effects of amiodarone. In: UpToDate. 2014. www.uptodate.com

La prise d'amiodarone provoque une hausse du capital iodé qui peut conduire fréquemment à des dysthyroïdies à type d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie.

♦ **Le jus de pamplemousse**, puissant inhibiteur du CYP 3A4, n'est pas recommandé avec l'amiodarone (substrat du CYP 3A4) car il augmente la concentration plasmatique et l'aire sous la courbe de ce médicament.

♦ **Tous les médicaments susceptibles de provoquer une bradycardie** (diltiazem, vérapamil, bêtabloquants...), les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole...), certains macrolides (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine...) et les médicaments hypokaliémisants (diurétiques hypokaliémisants, laxatifs stimulants, amphotéricine B, glucocorticoïdes, tétracosactide) peuvent entraîner des troubles du rythme ventriculaire susceptibles de menacer le pronostic vital.

De même, les médicaments pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT de l'ECG doivent être évités ou, en cas de nécessité absolue, être administrés sous surveillance clinique et contrôle de l'ECG.

Pratique officinale

L'amiodarone est un médicament de prescription courante à l'officine

dont les effets indésirables, dès lors qu'ils sont bien connus, peuvent être maîtrisés.

♦ **Les troubles oculaires** sont presque systématiques sous traitement par amiodarone. Il ne faut donc pas s'alarmer de constater certains dépôts au niveau de la cornée du patient. Une surveillance ophtalmique régulière est cependant recommandée.

♦ **Des troubles cutanés** pouvant apparaître, le pharmacien devra prévenir le patient que l'exposition au soleil doit être évitée et préconiser l'application d'une crème solaire, ainsi que le port d'un chapeau et de vêtements couvrants.

♦ **Les troubles thyroïdiens** sont fréquents. Les premiers signes sont parfois signalés au pharmacien : « *Je suis fatigué toute la journée, je tremble, j'ai pris 5 kg, je suis très confus.* » Ces remarques doivent être prises en compte pour évaluer au mieux l'état du patient. Devant d'éventuels signes de dysthyroïdie, il ne faut pas hésiter à le diriger vers son médecin qui demandera un dosage de TSH.

Un traitement approprié pourra alors être mis en place.

♦ **L'amiodarone a des effets prolongés dans le temps** qui peuvent être progressifs ou aigus. Il faut garder à l'esprit que ces réactions peuvent apparaître même après l'arrêt du traitement (jusqu'à deux ans après).

♦ **L'administration d'amiodarone est contre-indiquée à partir du deuxième trimestre de grossesse** en raison du risque de surcharge iodée pouvant être à l'origine d'une hypothyroïdie fœtale. L'amiodarone et son métabolite passent dans le lait maternel et peuvent également provoquer une hypothyroïdie chez le nourrisson, ce qui contre-indique, là aussi, son utilisation lors de l'allaitement.

♦ **Il est important de prendre en compte les situations pouvant être associées à une hypokaliémie**, cette dernière étant susceptible de favoriser la survenue d'effets pro-arythmiques. Par ailleurs, il faut veiller à ce que le patient ne prenne pas de médicaments à composante hypokaliémiante. ▶

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

La trousse à pharmacie homéopathique du sportif

Sébastien LABARDE
Docteur en pharmacie

51 rue Pierre-Loti,
87100 Limoges, France

Constituer une trousse à pharmacie homéopathique type, convenant à tout le monde, est par définition impossible. Cependant, un certain nombre de souches utilisées dans la prise en charge des symptômes couramment observés chez le sportif peuvent servir de base à son élaboration. Au comptoir, le conseil doit prendre en compte l'affection, le type de sport pratiqué et le patient concerné.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - souche homéopathique ; sport ; trousse à pharmacie homéopathique

Homeopathic first aid kits for athletes. Creating a typical homeopathic first aid kit, suitable for everyone, is by definition impossible. However, a certain number of stocks used to treat the symptoms commonly observed in athletes can serve as a basis for its creation. In the pharmacy, advice must take into account the condition, the type of sport and the patient concerned.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - homeopathic first-aid kit; homeopathic stock; sport

La pratique sportive peut entraîner des inconforts, voire être à l'origine d'un certain nombre de pathologies plus ou moins invalidantes. L'homéopathie a ici toute sa place car elle est particulièrement bien adaptée au sportif¹. Elle permet de soigner avec le minimum de contraintes et de diminuer le recours à certains médicaments allopathiques. Elle peut être prise "en aigu" (action souvent rapide) comme "en chronique" (notion de terrain) sans risque d'interaction médicamenteuse. Elle est aussi absente de la liste des substances interdites pour la pratique sportive. De plus, les médicaments homéopathiques ne déclenchent aucune accoutumance et ne présentent ni contre-indication ni effet secondaire connu à ce jour.

Les douleurs et les traumatismes

Douleurs et blessures traumatiques sont liées aux pratiques intenses. En prévention ou en traitement, parfois en complément d'une prise en charge classique, l'homéopathie est souvent utile.

Chocs et contusions

♦ **Arnica montana** (arnique des montagnes) est la souche du sportif. Elle a une action au niveau des muscles, des tissus capillaires et conjonctifs. Elle est indiquée dans toutes les pathologies faisant suite à un effort physique intense, mais aussi dans tous les traumatismes, contusions et hématomes. Elle permet de préparer un effort ou d'accélérer la phase de récupération. Les hautes dilutions traitent les "bleus de l'âme", comme une élimination prématurée en compétition ou un choc psychologique entraînant une insomnie et/ou des douleurs [1].

♦ **Bellis perennis** (pâquerette) est indiqué en dilution moyenne ou basse dans les traumatismes des tissus mous, et les sensations de courbatures et de douleurs musculaires, particulièrement aux niveaux abdominal et pelvien. Cette souche est utilisée dans le traumatisme mammaire de la sportive, mais également en cas de contusions, contractures et claquages. Il peut être utile de l'associer à *Arnica montana*.

♦ **Ledum palustre** (lédon des marais) est la souche typique de la contusion avec épanchement de sang et de "l'œil au beurre noir". Les douleurs et inflammations articulaires sont accompagnées d'un œdème pâle (à la différence d'*Apis mellifica*) et améliorées par le froid localisé. Cette souche, qui doit être utilisée rapidement et en basse dilution (4 ou 5 CH), est de préférence associée à *Arnica montana* en cas d'ecchymose post-traumatique, à raison de cinq granules de chaque toutes les heures, ces prises étant espacées dans un second temps selon l'amélioration. Elle est conseillée à titre curatif en cas de piqûre de moustique (5 ou 7 CH, en prises fréquentes) ou à titre préventif chez les sujets hypersensibles (15 CH, une fois par jour en période d'exposition).

♦ **Natrum sulfuricum** (sulfate de sodium anhydre) est indiqué à la suite d'un traumatisme crânien à raison d'une dose en 15 CH trois jours de suite. En cas de syndrome subjectif du traumatisé crânien, la prise de cinq granules est prolongée à chaque apparition des troubles

Adresse e-mail :
labarde.seb@gmail.com
(S. Labarde).

persistants (céphalées, vertiges, troubles du caractère, difficultés intellectuelles et psychologiques). En cas de traumatisme crânien, l'homéopathie n'est bien sûr utilisée qu'en complément ; un examen clinique et une prise en charge sont nécessaires [2].

Œdèmes

♦ **Apis mellifica** (abeille) est indiqué en cas d'apparition brutale d'une douleur brûlante, piquante, associée à un œdème inflammatoire rosé et surtout améliorée par le froid local. Un grand nombre d'affections peuvent être concernées telles que les gonflements articulaires (hydarthrose), les tendinites, les entorses, les fractures et les luxations, mais aussi toute affection présentant ces caractéristiques comme l'urticaire, les brûlures ou l'herpès labial. Certaines dilutions (< 9 CH) sont évitées car elles peuvent provoquer un œdème chez les personnes sensibles. Les prises sont répétées très fréquemment dans un premier temps, puis espacées selon l'amélioration.

Affections ligamentaires, articulaires et tendineuses

♦ **Ruta graveolens** (rue fétide), en raison de son tropisme tendineux et cartilagineux au niveau articulaire, est une souche indiquée principalement dans le traitement des tendinites diverses, les ruptures de tendon et les entorses, mais aussi dans les traumatismes du coccyx et les lombalgies. La modalité caractéristique est une amélioration par la chaleur et le mouvement. Fréquemment associé à *Rhus toxicodendron* et *Bryonia alba* dans les tendinopathies, *Ruta graveolens* est utilisé à des dilutions 5 à 9 CH, à raison de cinq granules deux à quatre fois par jour. C'est également le médicament de la fatigue oculaire après un effort visuel [3].

♦ **Rhus toxicodendron** (sumac vénéneux), souche dont les modalités caractéristiques sont l'aggravation

par l'humidité et l'amélioration par le mouvement, est fréquemment utilisée lors de pathologies ligamentaires et articulaires se caractérisant par des douleurs tiraillantes ou déchirantes (entorse, luxation, suite d'arrachement osseux, douleurs rhumatismales, sciatalgie). Les dilutions moyennes sont utilisées quotidiennement, sauf dans les douleurs rhumatismales pour lesquelles de meilleurs résultats sont observés avec les hautes dilutions. *Rhus toxicodendron* est aussi utilisé en dermatologie dans le traitement des vésicules de type herpès ou zona. Dans cette indication, la dilution 9 ou 15 CH est généralement administrée toutes les quatre heures, puis espacée selon l'amélioration et associée à *Vaccinotoxinum* [2].

♦ **Bryonia alba** (bryone blanche) agit essentiellement sur les muqueuses et les membranes sereuses en cas de douleurs aiguës, piquantes, lancinantes, en points fixes, améliorées par le repos ainsi que par la pression forte et large de la localisation douloureuse. Cette souche est indiquée face à un gonflement articulaire, un épanchement de synovie, une dorsalgie, des douleurs d'épaule ou une luxation. Elle présente aussi un intérêt dans le traitement des tendinites et du point de côté. Les basses dilutions sont préférées, afin de privilégier une action locale. Il est possible d'associer cette souche avec *Apis*, surtout en cas de genoux gonflés post-traumatiques. Si l'œdème est pâle ou que la sensation de brûlure est améliorée par l'application de froid glacial, *Ledum palustre* est une bonne association. Si l'œdème est rouge brillant et que la douleur est pulsative, *Belladonna* est prise de façon concomitante [4].

Fractures

L'homéopathie ne se substitue ici en aucun cas à l'allopathie ou à la chirurgie, mais elle peut être utilisée en tant que médecine complémentaire afin d'accélérer la guérison.



L'homéopathie est particulièrement bien adaptée pour traiter ou prévenir les inconforts et pathologies du sportif.

♦ **Symphytum officinale** (grande consoude) est la souche de tous les traumatismes osseux (fractures, retard de consolidation, douleurs consécutives aux traumatismes de l'os et du périoste). Elle peut aussi être conseillée dans les traumatismes hyperalgiques du globe oculaire. Dans la majeure partie des cas, un protocole de dilution progressive est mis en place. Lors de la première semaine post-fracture, le traitement fait appel aux basses et moyennes dilutions administrées trois à quatre fois par jour, puis aux dilutions plus élevées en traitement de fond (cinq granules en 15 ou 30 CH, une fois par jour). Ce médicament est souvent associé à *Calcarea phosphorica* 9 CH pendant la durée de l'immobilisation.

Douleurs aiguës d'origine nerveuse

♦ **Hypericum perforatum** (millepertuis) est le médicament spécifique des traumatismes nerveux. Les signes caractéristiques sont une douleur intense des terminaisons nerveuses et une douleur lancinante le long du trajet du nerf. Ces symptômes sont aggravés par le contact et les secousses. La prise en 15 CH se fait toutes les fois où ces signes typiques apparaissent avant de l'espacer en fonction de l'évolution.

Note

¹ Un médicament homéopathique peut avoir plusieurs indications. Pour cette raison, les différentes souches présentées ne doivent pas être réduites aux indications mentionnées dans cet article.

Crampes musculaires et courbatures

En complément d'*Arnica montana*, différentes souches peuvent s'avérer utiles.

♦ **Sarcolacticum acidum** (acide sarcolactique) permet d'augmenter l'élimination de l'acide lactique post-effort. Cette souche est conseillée à basse ou moyenne dilution, en prévention et en traitement des douleurs et courbatures musculaires d'effort, ainsi que pour accélérer la période de récupération [1].

♦ **Cuprum metallicum** (cuivre métallique) est le médicament de la prévention et du traitement des crampes, mais aussi de toute douleur spasmodique apparaissant et disparaissant brusquement, qu'elle soit digestive, gynécologique ou respiratoire. Le pharmacien doit conseiller une prise, en 9 ou 15 CH, plusieurs fois par jour au rythme des phénomènes spasmodiques. Cette souche est ingérée dix minutes avant une épreuve sportive (une dose peut être prise la veille), puis plus fréquemment (toutes les cinq minutes) en cas de crampe avérée. Cinq granules par jour sont conseillés en prévention, à prendre le soir au coucher lors de crampes nocturnes. La prise sera répétée pendant la nuit en cas de douleur avérée [5].

Fatigue et déshydratation

♦ **China rubra** (quinquina rouge) est un médicament incontournable dans toutes les suites de déperdition liquidienne, qu'il s'agisse de transpiration, de sang ou de diarrhées (générée notamment par le phénomène d'ischémie-reperfusion rencontré chez les sportifs de fond). En cas de surexcitation cérébrale et de transpiration profuse pendant le sommeil, la prise de cinq granules est conseillée au coucher. Par ailleurs, en cas de fatigue par excès d'entraînement et de perte de liquides, *Kalium phosphoricum* 7 CH peut y être associé.

♦ **Phosphoricum acidum** (acide phosphorique) est le grand remède du surmenage intellectuel, physique ou sexuel. Il est ainsi indiqué en basse ou moyenne dilution en prévention, en récupération et en cas de surentraînement dans tous les sports. Dans le cas de dépression par épuisement, cinq granules par jour ou une à deux doses par semaine à haute dilution sont conseillés. L'association avec *China rubra* en cas de pertes liquidienues ou *Sarcolacticum acidum* en cas d'acidose est un bon conseil.

Saignements

♦ **Millefolium ou Achillea millefolium** (achillée millefeuille) est indiqué en administrations très fréquentes à basse dilution au début afin de limiter l'hémorragie "en nappe", spontanée ou traumatique, de sang brillant, rouge et fluide. Sa prise doit être espacée selon l'amélioration, puis arrêtée dès que le saignement a cessé. Il est évident qu'en cas d'hémorragie sérieuse, l'appel de secours et/ou la mise en place des gestes de premiers soins est indispensable.

♦ **La prise de Phosphorus** en 15 CH est recommandée dans le cas d'hémorragies fréquentes (épistaxis par exemple), à raison de cinq granules toutes les dix minutes en aigu ou cinq granules trois fois par semaine en prévention [2].

Les troubles émotionnels nerveux

♦ **Gelsemium sempervirens** (jasmin jaune) est le médicament du sportif inhibé par l'enjeu. Les symptômes caractéristiques sont : anxiété, trac, diarrhées liées au stress, tremblement émotionnel, lourdeur des membres, maux de tête (voire abrutissement) et insomnies d'endormissement. Selon le niveau de similitude, la prise est de cinq granules plusieurs fois par jour à une dose hebdomadaire. Il peut aussi être utilisé à haute dilution en dose la veille

au soir, une autre dose étant prise une à deux heures avant l'épreuve.

♦ **Ignatia amara** (fève de Saint-Ignace) est la souche des troubles paradoxaux et contradictoires puisque les sensations s'aggravent à l'évocation des troubles et en cas d'émotions, alors qu'elles disparaissent en cas de distraction. Le sujet est hyperesthésique et peut présenter une agitation, une anxiété avec une "boule" dans la gorge, un nœud à l'estomac, une douleur localisée (sensation de "clou") et une tendance aux spasmes. Selon le niveau de similitude, il est généralement indiqué en 9 à 30 CH, à raison de cinq granules chaque matin en continu. Dans la semaine précédant l'épreuve, le pharmacien peut conseiller au patient de prendre une dose chaque matin [5].

♦ **Staphysagria** (staphysaigre) est le médicament indiqué chez le sportif en colère, qui ressent la défaite comme une humiliation ou une injustice jusqu'à en être obsédé et perdre tous ses moyens. Cette indignation est souvent refoulée et peut entraîner le développement de maladies psychosomatiques (troubles cutanés tels qu'un prurit, troubles urinaires et digestifs). Il est pris généralement à la demande, en haute dilution. Si le trouble a été déclenché récemment, la technique des "doses en échelles" est intéressante : quatre doses (9, 12, 15 et 30 CH) quatre jours de suite. Si nécessaire, il est possible de prendre une dose par semaine (30 CH) pendant un mois de plus [2].

♦ **Coffea cruda** (café vert) est utilisé face à des signes caractéristiques simples à identifier puisqu'ils correspondent à ceux observés lors d'une prise excessive de café. Cette souche est indiquée en 9 ou 15 CH chez le sportif qui ne parvient pas à trouver le sommeil après l'effort ou parce qu'il vit par anticipation sa compétition ou en cas de réveil précoce avec hyperidéation.

♦ **Argentum nitricum** (nitrate d'argent) convient au sportif anxieux qui commet des erreurs par manque de patience. Il est généralement précipité, veut terminer rapidement ce qu'il entreprend et a besoin d'être rassuré. Ce trac par anticipation diffère de ceux évoqués précédemment : *Gelsemium* est plus aigu et inhibé alors qu'*Ignatia* est dominé par le spasme.

♦ **Aconitum napellus** (aconit) est utilisé lors de troubles brutaux et intenses, quand l'angoisse est aiguë et peut aller jusqu'à la sensation de mort imminente. Ce médicament est conseillé lors de toute poussée hypertensive liée au trac ou lors de tachycardie, en 9 ou 15 CH, la prise devant être répétée aussi souvent que nécessaire.

♦ **De nombreuses autres souches peuvent s'avérer utiles** comme *Nux vomica* qui correspond au sportif intolérant, excitable, impulsif et passionné alors qu'*Ambra grisea* convient au sportif hyperémotif, se plaignant de troubles qui surviennent suite à un manque de sommeil mais qui ont aussi des causes minimes, voire futiles.

Le froid et l'altitude

♦ **Agaricus muscarius** (amanite tue-mouche) est utilisé en cas de douleur des extrémités au froid, sensation de froid glacial localisé et frissonnements. Ce médicament est recommandé aux amateurs de sports en altitude puisqu'il est préconisé lors de tremblements (15 ou 30 CH) et d'engelures (7 ou 9 CH). Dès l'apparition d'engelures, il est possible d'associer cinq granules de *Secale cornutum* 5 CH le soir et/ou *Pulsatilla* 15 CH, une dose, avant d'espacer les prises, à raison d'une fois par semaine ou cinq granules par jour.

Les dermatoses

♦ **Thuya occidentalis** (thuya occidentale) est un incontournable dans la prise en charge des verrues, à raison d'une dose systématique par

semaine. Le traitement, à dilution progressive, peut se faire sous la forme d'une dose en 5 CH prise une fois par semaine pendant quatre semaines, à répéter en 9, 15 et 30 CH. Il peut aussi être préconisé en 9 CH dans le traitement de fond des onychomycoses et du pied d'athlète.

♦ **Antimonium crudum** (trisulfure d'antimoine) est une souche essentielle dans tout traitement hyperkératosique : cors, durillons et verrues (cornées, dures ou plantaires) notamment. Elle est conseillée en 5 à 9 CH, à prendre une à deux fois par jour. Ce médicament est aussi utile en cas de dyspepsies ou de diarrhées survenant après des excès alimentaires.

♦ **Graphites** (mine de plomb) est conseillé en cas de sensation de brûlure et de prurit, à condition que la dermatose soit suintante, collante (comme du miel) ou fissuraire. Cette souche est donc utile dans le traitement du pied d'athlète, des lésions engendrées par le frottement, d'induration de la plante des pieds et de l'eczéma marginé de Hébra. Les dilutions basses pouvant aggraver les phénomènes, la prise est généralement de cinq granules par jour en 15 ou 30 CH. En cas de verrues péri-unguéales, cinq granules par jour en 9 CH peuvent être pris. Dans le traitement des crevasses, *Graphites* est conseillé en 15 CH associée à *Nitricum acidum* 7 CH, à raison de cinq granules de chaque trois fois par jour jusqu'à guérison.

L'allergie

♦ **Poumon histamine**, ensemble des médiateurs de l'allergie issus d'un poumon de cobaye, est une souche conseillée dans le traitement aigu des allergies respiratoires (et cutanées) mais également en traitement de fond de certaines pathologies allergiques ORL, notamment les allergies saisonnières. En traitement aigu, la prise de cinq granules en 9 CH trois à six fois par jour est le plus souvent conseillée. En traitement de

fond, une dilution de 15 CH prise une fois par jour en continu, en association avec les médicaments de symptômes et de terrain comme *Pollens*, est préférée [6]. Il s'agit de l'antihistaminique incontournable en homéopathie, particulièrement adapté à la réaction d'hypersensibilité immédiate et souvent plus efficace que la souche *Histaminum* qui désigne simplement une dilution d'histamine, principalement utilisée pour les réactions allergiques cutanées.

♦ **Urtica urens** (ortie brûlante) est conseillé dans les dermites de contact, les urticaires, les panniculites ou l'eczéma marginé de Hébra, généralement en association à *Poumon histamine*. Cette souche est indiquée dans les démangeaisons aggravées par le grattage s'accompagnant d'une sensation de brûlure et d'un œdème. La posologie est de cinq granules en 5 CH toutes les dix minutes, les prises étant ensuite espacées à mesure que les symptômes diminuent [6].

Conclusion

L'homéopathie a bien sûr ses limites et ne constitue pas un remède miracle, mais un grand nombre d'affections sont concernées par une prise en charge la faisant intervenir, seule ou en complément des traitements allopathiques. Il est, de plus, important de garder à l'esprit qu'en associant les souches à bon escient, leur effet est potentialisé. Cette revue ne laisse entrevoir qu'une partie des possibilités offertes par le traitement homéopathique, mais permet de comprendre que les moyens dont dispose le pharmacien d'officine pour conseiller le sportif sont nombreux. ▶

Références

- [1] Couic-Marinié F, Franck PX. Sportifs : boostez vos performances au naturel. Conseils pratiques en nutrition, micronutrition, aromathérapie, homéopathie et gemmothérapie. Soufflenheim: Auto-édition; 2014.
- [2] Demarque D, Jouanny J, Poitevin B, Saint-Jean Y. Pharmacologie et matière médicale homéopathique. Paris: CEDH; 2009.
- [3] Normand M. Thérapeutique homéopathique en traumatologie et médecine du sport. Paris: CEDH; 2014.
- [4] Dellièrre M, Pasquier A. Homéopathie et sport. Paris: Marabout; 2007.
- [5] Quemoun AC, Rubinstein I. L'homéopathie pertinente. Chambéry: ALTAL; 2012.
- [6] Boulet J, Demonceaux A, Donner F, Lévêque Y. Thérapeutique homéopathique. Schémas et protocoles. Paris: CEDH; 2011.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Le syndrome malin des neuroleptiques

François PILLON
Pharmacologue

17 boulevard de Brosse,
21000 Dijon, France

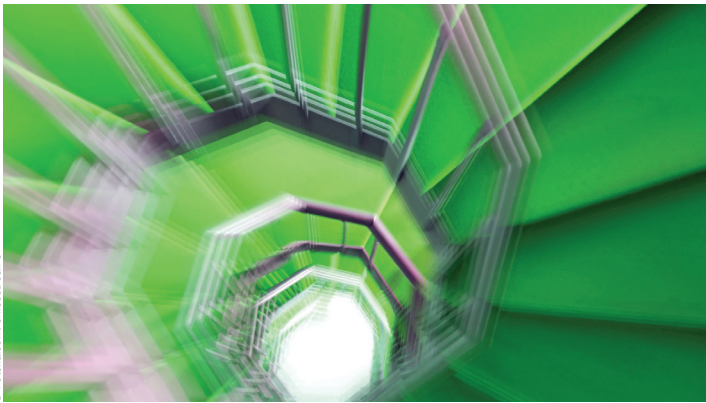
Le syndrome malin des neuroleptiques est une réaction médicamenteuse grave et imprévisible qui se caractérise par quatre symptômes : une altération des fonctions mentales, de la fièvre, une rigidité musculaire et une instabilité du système nerveux autonome. Le pharmacien doit être vigilant lorsque son patient utilise des neuroleptiques ou antipsychotiques mais aussi certains autres médicaments.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
Mots clés - médicament antipsychotique ; pharmacovigilance ; syndrome malin des neuroleptiques

Neuroleptic malignant syndrome. Neuroleptic malignant syndrome is a serious and unpredictable drug reaction which is characterised by four symptoms: altered mental functions, fever, muscle rigidity and autonomic dysfunction. The pharmacist must be vigilant when a patient uses neuroleptic or antipsychotic drugs as well as some other medications.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved
Keywords - antipsychotic drug; neuroleptic malignant syndrome; pharmacovigilance

La cause exacte du syndrome malin des neuroleptiques est inconnue. Une déplétion et un blocage du système dopaminergique pouvant engendrer une dérégulation de la température corporelle ainsi qu'un pseudo-syndrome parkinsonien sont évoqués. La majorité des cas fait suite à la prise de médicaments antipsychotiques même si d'autres principes actifs peuvent contribuer à la survenue de ce syndrome. Le syndrome malin des neuroleptiques se développe généralement dans les deux premières semaines suivant l'instauration d'un traitement antipsychotique ou après un changement de posologie. Il concernerait 0,01 à 0,02 % des patients traités par antipsychotiques atypiques et 1 à 3 % des



Les signes cliniques révélateurs du syndrome malin des neuroleptiques regroupent des altérations des fonctions mentales, de la fièvre, une instabilité du système nerveux autonome ou des rigidités musculaires.

personnes prenant des neuroleptiques de première génération.

Le diagnostic

La classification internationale des maladies (CIM) définit le syndrome

malin des neuroleptiques selon quatre critères : une altération des fonctions mentales, de la fièvre, une rigidité musculaire et une instabilité du système nerveux autonome (*tableau 1*). Les symptômes

Tableau 1. Signes cliniques du syndrome malin des neuroleptiques.

Altération des fonctions mentales	Fièvre	Instabilité du système nerveux autonome	Rigidité musculaire
Confusion Délire Vertiges Convulsions Coma	Température corporelle supérieure à 38,5 °C	Fluctuation de la pression artérielle Tachycardie Tachypnée Incontinence Hypertension artérielle	Élévation des créatines phosphokinases (CPK) Syndrome extrapyramidal Trismus Rhabdomyolyse Chorée Opisthotonos

Adresse e-mail :
fpillon3@hotmail.com
(F. Pillon).

Encadré 1. Quelques définitions

- ♦ **L'hyperthermie maligne** est une réponse anormale aux agents anesthésiques halogénés et/ou au curare dépolarisant chez des personnes présentant une anomalie génétique affectant le muscle strié squelettique.
- ♦ **Le syndrome sérotoninergique** se caractérise par un excès de sérotonine dans le système nerveux central, lié à la prise de certains antidépresseurs, notamment les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Le tableau clinique associe rigidité musculaire, myoclonies, agitation, confusion, hyperthermie, hyperréflexie, manifestations dysautonomiques, avec un risque de choc à résistances vasculaires périphériques basses, de convulsions, de coma, de rhabdomyolyse et/ou de coagulation intravasculaire disséminée.

Encadré 2. Différents médicaments susceptibles d'engendrer un syndrome malin des neuroleptiques

- ♦ **Agonistes dopaminergiques.**
- ♦ **Antidépresseurs :** tricycliques +++.
- ♦ **Antémétiques :** métoclopramide, dompéridone.
- ♦ **Antipsychotiques atypiques :** clozapine, olanzapine, rispéridone, amisulpride, aripiprazole, quétiapine, palipéridone.
- ♦ **Lithium.**
- ♦ **Neuroleptiques de première génération :** halopéridol +++.



Les premiers cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été décrits en 1960.

apparaissent rapidement, en moins de 24 à 72 heures.

Ce syndrome est identifié par un diagnostic d'exclusion. Ainsi, doivent être principalement éliminés :

- une hyperthermie maligne (*encadré 1*) ;
- une infection ;
- un accident vasculaire cérébral ;
- un syndrome sérotoninergique (*encadré 1*) ;
- un abus de drogues (cocaïne, amphétamine et autres stimulants) ;
- un syndrome de sevrage.

Les médicaments responsables

Divers médicaments sont susceptibles d'engendrer un syndrome malin des neuroleptiques (*encadré 2*).

♦ **Les neuroleptiques de première génération** sont souvent impliqués, avec une incidence se situant autour de 1 % [1]. Les premiers cas de syndrome malin des neuroleptiques ont d'ailleurs été décrits en 1960 suite à l'introduction d'un médicament neuroleptique bloquant le système dopaminergique. L'halopéridol, en forme injectable retard, serait particulièrement pourvoyeur de cet effet indésirable : en effet, 44 % des syndromes malins des neuroleptiques de première génération seraient associés à cette forme galénique.

♦ **Tous les antipsychotiques** (clozapine, olanzapine, rispéridone, amisulpride, aripiprazole, quétiapine et palipéridone) sont susceptibles

d'engendrer un tel effet indésirable (0,01 à 0,02 %) [2,3].

♦ **Les agonistes dopaminergiques et notamment la lévodopa** seraient impliqués dans quelques cas survenant plus précisément après l'arrêt des traitements chez des patients parkinsoniens substitués [4].

♦ **Les antidépresseurs** ont parfois été incriminés [5]. Dans la plupart des situations répertoriées, la prise d'un antipsychotique était associée à celle d'un antidépresseur. Parmi les antidépresseurs, ce sont les tricycliques qui seraient les plus concernés.

♦ **Le métoclopramide et la dompéridone, antiémétiques,** sont susceptibles d'engendrer un syndrome malin des neuroleptiques mais il s'agit de cas isolés [6]. Ces médicaments sont des bloqueurs du système dopaminergique.

♦ **La prise de lithium** en association avec des médicaments antipsychotiques ou en surdose augmenterait, elle aussi, le risque de survenue de syndrome malin des neuroleptiques [5].

Conseil à l'officine

À l'officine, lors de l'initiation d'un traitement antipsychotique et à chaque augmentation de posologie, il convient de préciser au patient d'arrêter immédiatement le traitement et de consulter son médecin traitant en cas d'hyperthermie et/ou de rigidité musculaire et/ou d'altération de la conscience. ►

Références

- [1] Maule E. Management of Neuroleptic Malignant Syndrome. *Clinical Pharmacy*. 2009;1(7):203-5.
- [2] Troller JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic Malignant Syndrome Associated with Atypical Antipsychotic Drugs. *CNS Drugs*. 2009;23(6):477-92.
- [3] Troller J, Chen X, Sachdev P. Neuroleptic Malignant Syndrome Associated With Atypical Antipsychotic Drugs. *CNS Drugs*. 2009;23(6):477-92.
- [4] Friedman JH, Feinberg SS, Feldman RG. A neuroleptic malignantlike syndrome due to levodopa therapy withdrawal. *Jama*. 1985 Nov 15;254(19):2792-5.
- [5] Assion HJ HF, Laux G. Neuroleptic malignant syndrome under treatment with antidepressants? A critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;248:231-9.
- [6] Stein M SM, Caroff S. Neuroleptic Malignant Syndrome Induced by Metoclopramide in an Infant with Freeman-Sheldon Syndrome. *Anaesthesia and Analgesia*. 2006;3:786-7.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une neutropénie chimio-induite

Une neutropénie est fréquemment rencontrée chez les patients sous chimiothérapie. Elle entraîne une baisse de l'immunité et une fragilité vis-à-vis des infections. Cet effet iatrogène, malgré son caractère transitoire, doit être pris en compte pour prévenir au mieux des conséquences parfois sévères et améliorer la qualité de vie.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - cancer ; chimiothérapie ; neutropénie ; recommandation nutritionnelle

Caroline BATTU
Pharmacien

76 rue Victor-Gelu,
83000 Toulon, France

La neutropénie est un effet indésirable fréquent des traitements de chimiothérapie qui peut affaiblir le patient sur le plan immunitaire et lui faire courir un haut risque infectieux [1]. Elle nécessite une prise en charge immédiate car ses conséquences peuvent être sévères et la qualité de vie largement affectée.

Les principaux enjeux

Un patient neutropénique aura d'autant plus de chance de pouvoir adapter une neutropénie à son quotidien s'il a reçu, au préalable, les informations et les conseils lui permettant de comprendre cet effet indésirable chimio-induit, son traitement et les mesures hygiéno-diététiques à respecter afin d'éviter les complications dues aux éventuelles infections.

Mieux comprendre la neutropénie chimio-induite

Au comptoir, une patiente a reçu il y a une dizaine de jours un traitement de chimiothérapie pour un cancer du sein. Elle présente aujourd'hui une fièvre s'accompagnant d'une détérioration de son état général. La fièvre a une origine infectieuse dans la majorité des cas.

♦ La neutropénie constitue un des effets indésirables les plus fréquents d'une chimiothérapie cytotoxique dont l'action est dirigée contre les cellules à croissance rapide sans épargner les cellules normales à division rapide telles que les polynucléaires neutrophiles (PNN) (encadré 1).

Encadré 1. La toxicité hématologique

La chimiothérapie détruit les cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation.

Elle atteint rapidement les polynucléaires neutrophiles, dont la durée de vie est brève, entraînant une neutropénie, puis les plaquettes (thrombopénie) et enfin les érythrocytes, dont la durée de vie est plus longue (anémie).

La diminution du nombre de globules blancs (leucopénie), et notamment des polynucléaires neutrophiles ou des lymphocytes (lymphopénie), entraîne une diminution des défenses immunitaires et donc un risque infectieux.

La toxicité hématologique est majoritairement réversible, non cumulative et dose-dépendante [3].

♦ Une neutropénie est définie par un taux sanguin de polynucléaires neutrophiles (cellules impliquées dans les premiers temps de la réponse immunitaire intervenant dans la destruction des agents pathogènes) inférieur à 1 500/mm³ qui expose l'organisme aux infections bactériennes et fongiques [1].

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), une neutropénie est qualifiée de sévère lorsque le nombre de PNN est inférieur à 500/mm³ (grade 4 de la classification) [1,2] ou compris entre 500 et 1 000/mm³ (grade 3) avec un risque de chute prévisible à moins de 500/mm³ dans les 48 heures (tableau 1) [3].

Tableau 1. Les différents grades de sévérité d'une neutropénie induite par une chimiothérapie [2].

Grade	0	1	2	3	4
Taux de polynucléaires neutrophiles (/mm ³)	≥ 2 000	1 500-1 900	1 000-1 400	500-900	< 500

Adresse e-mail :
caroline.battu@orange.fr
(C. Battu).

Notes

¹ Onco 94 Ouest, réseau ville-hôpital de cancérologie du Val-de-Marne ouest (94), a pour objectif de contribuer à l'amélioration de la qualité de la prise en charge en ville des patients atteints de cancer et/ou nécessitant des soins palliatifs, tout en améliorant les pratiques professionnelles. Son action est déterminante dans l'accompagnement des professionnels et la prise en charge pluridisciplinaire des patients. Il propose des fiches à destination des malades, des livrets de recommandations, des brochures de l'Institut national du cancer (INCa). www.reseau-rope.org/docs/guides-pratiques/book-reco-neutropenie-v2006-65.pdf

² Oncologik Nutrition est un référentiel dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine. Il a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels du réseau Oncolor conformément aux données acquises de la science au 1^{er} juin 2007. www.oncologik.fr/index.php/Oncolor:Hygi%C3%A8ne#Alimentation_C3.A0_domicile

♦ Le risque de survenue d'une neutropénie sévère

est corrélé notamment à la dose d'agents chimiothérapeutiques administrée¹ [3]. D'autres facteurs peuvent intervenir : l'intensité des traitements cytotoxiques antérieurs, des facteurs individuels liés au patient (âge, état général, dénutrition), ainsi que des facteurs liés au type tumoral (site de la tumeur, stade d'évolution, envahissement médullaire...) [3]. La neutropénie est un facteur limitant de l'initiation ou de la poursuite de la chimiothérapie ; elle entraîne des reports de cures [4].

♦ La neutropénie chimio-induite est habituellement de courte durée

(inférieure à sept jours) et rapidement réversible aux doses utilisées en chimiothérapie¹ [5]. La baisse des neutrophiles survient le plus souvent entre le 8^e et le 16^e jour après la chimiothérapie [5] avec un retour à la normale à la troisième semaine [3], d'où la nécessité d'espacer les cures de trois semaines [4]. La gravité et l'incidence des neutropénies augmentent en cas de cancers hématologiques (lymphome, myélomes multiples, leucémie aiguë) et de greffe de moelle [5].

♦ L'intensité et la durée de la neutropénie représentent les plus grands facteurs de risque d'infection

chez un patient sous chimiothérapie [5], sans oublier que la fièvre a une origine infectieuse dans la plupart des neutropénies (*encadré 2*). Les infections bactériennes dominent très largement bien que tous les agents infectieux (bactéries, virus, parasites, champignons) puissent être impliqués. L'infection peut être la conséquence directe de la toxicité aiguë de la chimiothérapie, faisant suite à l'inflammation des muqueuses (des gencives à l'anus) entraînant l'entrée dans la circulation de bactéries et levures présentes dans le tube digestif (mucite...). Mais elle peut également être favorisée par des modalités techniques d'intervention thérapeutique (infection sur cathéter central...).

♦ Pendant la période où le nombre de globules blancs et de neutrophiles est très bas, les signes évocateurs d'une infection¹ [3,5] devant être surveillés et reconnus par le patient car imposant une consultation médicale sont :

- une fièvre (température supérieure à 38,3 °C à deux reprises après un intervalle ou supérieure ou égale à 38 °C pendant plus d'une heure) associée ou non à des frissons ou des sueurs¹ [5] ;
- une toux, un mal de gorge, une gêne respiratoire, un essoufflement, une douleur dans la poitrine ;
- une rougeur, une douleur, une enflure ou un écoulement autour d'un cathéter central ou d'une chambre implantable, d'une sonde d'alimentation parentérale ou urinaire ;
- une rougeur ou une douleur au niveau de la peau, un écoulement de plaie, une suppuration provenant d'une coupure ou d'une irritation ;
- des diarrhées, une modification de l'odeur, de la nature ou de la fréquence des selles ;

Encadré 2. Prise de température : quelques recommandations

Une prise biquotidienne de la température est conseillée après chaque cure de chimiothérapie¹. La mesure anale n'est pas recommandée en raison du risque de traumatisme de la muqueuse anale ni la prise au niveau axillaire qui manque de fiabilité [5].

Il est important de tenir compte de certains facteurs susceptibles de masquer une fièvre : la prise d'anti-inflammatoires, une corticothérapie, un âge avancé, une insuffisance rénale et un sepsis sévère [5].

- des aphtes, des ulcérations ou des plaques blanches dans la bouche, une douleur dentaire ;
- une dysurie, une douleur ou une brûlure lors des mictions ou des urines odorantes.

♦ La neutropénie fébrile nécessite une prise en charge rapide

car elle peut mettre en jeu le pronostic vital du patient [5]. Une antibiothérapie à large spectre est instaurée (le traitement de référence étant l'association Augmentin®-Ciflox®). Un traitement plus spécifique est indiqué après identification de la souche bactériologique. Certaines situations nécessitent une hospitalisation avec un isolement en chambre stérile¹. L'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques recombinants humains (*granulocyte colony-stimulating factor* [G-CSF]) permet de réduire la durée de la neutropénie et le risque infectieux. Actuellement, trois molécules sont disponibles à différents dosages : le lénograstim (Granocyte®), le filgrastim (Neupogen®) et le pegfilgrastim (Neulasta®). Des mesures hygiéno-diététiques constituent également les bases du traitement.

En pratique

Il est essentiel que le patient comprenne l'importance d'éviter une infection, risque principal de la neutropénie, car elle constitue un facteur limitant de l'initiation ou de la poursuite de la chimiothérapie.

À la délivrance de facteurs de croissance hématopoïétiques recombinants humains (Granocyte®, Neupogen®, Neulasta®) évoquant une neutropénie, le pharmacien et l'équipe officinale pourront rappeler quelques précautions et conseils afin de relayer les informations communiquées par l'équipe soignante au patient dans le cadre de son parcours de soins et anticiper le développement des infections. Un accompagnement multiprofessionnel est primordial, à la fois dans l'intérêt du patient et de la meilleure coordination possible dans la continuité de la prise en charge hôpital-ville. Le pharmacien et son équipe, professionnels de santé

le plus souvent en contact avec le patient, doivent donc prendre le temps d'apporter des réponses aux difficultés vécues par chaque personne.

L'accompagnement nutritionnel

♦ **Parallèlement aux mesures d'hygiène corporelle et buccale**, ainsi qu'au respect de certaines précautions relatives à l'environnement, aux contacts avec les animaux et les humains, aux loisirs (au jardinage par exemple) et à la vaccination visant à réduire les risques de blessure et d'infection, des recommandations alimentaires peuvent contribuer à limiter le risque infectieux.

♦ **L'alimentation est un vecteur possible d'infection** dont il faut se préoccuper dans la prise en charge d'une personne dont le système immunitaire est affaibli. Des explications claires doivent être données au patient et à son entourage. Toutefois, il est essentiel de savoir trouver un compromis entre les précautions, qui peuvent être perçues comme "brimantes", et les habitudes et plaisirs.

♦ **La neutropénie étant généralement de courte durée et transitoire, les mesures hygiéno-diététiques seront provisoires**, ce qui permet au patient de mieux les accepter. Il est important qu'il soit mis en confiance afin qu'il trouve un intérêt à appliquer et à suivre des conseils d'hygiène alimentaire compatibles avec sa façon de vivre et susceptibles d'améliorer sa qualité de vie.

Une alimentation adaptée

L'alimentation doit être adaptée à la neutropénie chimio-induite : pauvre en germes en raison des difficultés de l'organisme à se défendre contre les infections, mais suffisamment riche en calories et en protéines pour l'aider à résister aux infections. Il n'existe pas vraiment de solution culinaire spécifique mais des recommandations sont proposées par les diététiciennes et les médecins.

Adapter une neutropénie chimio-induite au quotidien

Quelques mesures d'hygiène alimentaire de base peuvent être expliquées et adaptées aux besoins de chacun. L'éviction de nourriture à charge bactérienne élevée doit être conciliée, dans la mesure du possible, avec la qualité de vie. De manière générale, il convient de recommander aux patients d'être vigilants^{1,2} [6] :

- **lors de l'achat**, en privilégiant les aliments du commerce proposés en emballage individuel ou en petits conditionnements unitaires tels que les sachets ou les portions individuelles (fromages, compotes, confiture, beurre, biscuits, pains, chocolats, moutarde...) et en proscrivant les boîtes de conserve endommagées ou gonflées ;

- **lors de la préparation et de la cuisson**, en se lavant systématiquement les mains avant la préparation de nourriture (les aliments préparés ou manipulés avec des mains non lavées préalablement ne doivent pas être consommés), en rinçant correctement les légumes, notamment lorsqu'ils sont préparés en vue d'être consommés crus, et en veillant à ce que la cuisson des viandes et des poissons soit suffisante ;
- **lors du rangement et de la conservation**, en respectant scrupuleusement la chaîne du froid, les conseils de conservation figurant sur les emballages et les dates de péremption, en évitant de consommer les aliments préparés laissés deux heures ou plus à température ambiante ainsi que ceux datant de plus de 24 heures conservés au réfrigérateur ;
- **lors du repas**, en respectant un lavage des mains avant chaque repas ou prise alimentaire, en consommant des boissons pasteurisées (l'eau ne doit pas être conservée dans une carafe) et en étant vigilant lors des repas pris à l'extérieur.

Privilégier les aliments les plus adaptés

La neutropénie liée à certaines chimiothérapies entraîne une fragilité du patient vis-à-vis des infections, mais ces dernières peuvent être limitées en observant certains conseils alimentaires¹ [5-7].

♦ **Les fruits et les légumes** doivent être lavés, pelés et cuits. Certains fruits, sources de vitamines et de plaisir également, peuvent être consommés crus mais pelés : il s'agit des fruits à grosse peau qui s'épluchent tels que les oranges, les pamplemousses et les bananes. Ils doivent être lavés et pelés avec un couteau propre (afin d'éviter les contaminations croisées), puis dégustés immédiatement.

♦ **Les viandes, les volailles, les poissons et les fruits de mer** doivent être cuits suffisamment (la viande, jusqu'à ce qu'elle ne soit plus rosée au centre).

♦ **L'eau** doit être de qualité contrôlée, ce qui amène à conseiller la consommation d'eau minérale en petits conditionnements unitaires.



Les oranges, pamplemousses et clémentines, gorgés de vitamines, peuvent être consommés crus en raison de leur épaisse peau protectrice.

Références

- [1] Saut J. Roux M. Prise en charge d'une neutropénie fébrile. Chapitre 105. Service des Urgences Adultes Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux : 1177-89. http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Prise_en_charge_d_une_neutropenie_febriile.pdf
- [2] Organisation mondiale de la santé. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Genève: WHO; 1979.
- [3] Philippe D. Mise à disposition d'une information personnalisée destinée aux patients traités par chimiothérapie au centre hospitalier de Bar-Le-Duc. [Thèse diplôme d'État de docteur en pharmacie]. Nancy: Faculté de pharmacie Université Henri Poincaré, Nancy 1. 2011.
- [4] Fatscher S. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein. [Thèse diplôme d'État de docteur en pharmacie]. Rouen: UFR de médecine et de pharmacie de Rouen. 2013.
- [5] Goyette M. La neutropénie fébrile, un sujet chaud. Le Médecin du Québec. 2012;47(10):57-64.
- [6] Fondation contre le cancer. Alimentation des personnes atteintes de cancer. www.cancer.be/sites/default/files/publication/4.3.1%20Alimentation%20des%20personnes%20atteintes%20d'un%20cancer%20-%20BRO%20-%20202014-12.pdf
- [7] May-Levin F, Rossignol G, Simon M. Alimentation et cancer. Comment s'alimenter pendant les traitements ? Grand Public. Novembre 2010. La Ligue contre le cancer. www.liguecancer.net/sites/
- [8] Pouillart P. Cancer : comportement alimentaire des malades et consommation de produits laitiers. Chole-doc. 2015;146:1-4. www.cerin.org/uploads/media/146-cancer-comportement-alimentaire-malades-et-consommation-produits-laitiers.pdf



Certains aliments crus ou peu cuits doivent être momentanément exclus, tels que les fromages au lait cru, sources potentielles d'infection.

Références

[9] Fondation québécoise du cancer. Bien manger pour mieux vivre pendant ses traitements. Conseils diététiques pour la personne en traitement contre le cancer. 2009. https://fqc.qc.ca/images/files/Brochure_Bien_manger_pour_mieux_vivre.pdf

♦ **Le lait et les produits laitiers** doivent être pasteurisés ou stérilisés à ultra-haute température (UHT).

Éviter certains aliments

En revanche, certains aliments, notamment crus ou peu cuits, doivent être évités jusqu'à la disparition du risque d'infection¹ [5-8] :

- **les légumes et les fruits frais crus** (sauf ceux ayant une peau épaisse et pouvant être épluchés), trop mûrs, abîmés ou semblant suspects (champignons visibles lors du découpage), les jus de légumes ou de fruits frais non pasteurisés, les soupes froides de légumes et/ou de fruits frais, les fines herbes non cuites ;
- **le lait cru et les fromages au lait cru** (non pasteurisé), les fromages à pâte non cuite, à pâte molle, à moisissures, à pâte persillée (bleus...), à croûte fleurie (camembert, brie...), ainsi que les produits laitiers aux ferments lactiques vivants, les yaourts à base de lait cru et de crème fraîche, les desserts lactés à base de crème, les glaces, les crèmes glacées, les pâtisseries à la crème ;
- **les viandes crues ou peu cuites, saignantes**, la viande hachée ou la farce, la charcuterie, les poissons crus (y compris les sushis), les poissons fumés consommés froids, les fruits de mer ;
- **les œufs crus ainsi que les préparations en contenant ou dans lesquelles ils sont peu cuits** (mayonnaise maison, mousse au chocolat, tiramisu, sabayon...).

De plus, la consommation de produits préparés de façon artisanale, de salades prêtes à manger (de fruits et de légumes prélavés et précoupés par exemple) n'est pas recommandée.

Il est conseillé d'éviter également les épices, le poivre, le sel (risque de moisissures), les fines herbes, les aromates, le thé, les tisanes, les potages lyophilisés, le chocolat instantané² [5].

Les produits non pasteurisés, sans oublier le miel, les fruits séchés, la levure de bière, les produits naturels (moisissures) et les probiotiques sont à éviter.

Respecter quelques conseils d'hygiène de vie

Il est conseillé [6,7,9] :

- de respecter la chaîne du froid ;
- d'utiliser de la vaisselle lavée très soigneusement ;
- de nettoyer régulièrement les surfaces de travail et les ustensiles de cuisson ;
- de peler les fruits et les légumes avec un couteau propre pour pallier les contaminations croisées ;
- de décongeler la nourriture au réfrigérateur, au four à micro-ondes, mais jamais à température ambiante ;
- de faire bouillir les aliments pour les assainir et les consommer très chauds, dès la fin de la cuisson ;
- de réfrigérer ou congeler le plus rapidement possible les mets préparés afin de les conserver ;
- de séparer la viande crue des aliments prêts à manger.

Une alimentation adaptée aux besoins individuels du patient

Un patient neutropénique demande une attention particulière dans la mesure où il est potentiellement sujet aux infections. Il est fondamental qu'il fasse preuve de vigilance face à tout signe infectieux et respecte quelques mesures d'hygiène de vie, entre autres alimentaires, en évitant la nourriture à charge bactérienne élevée. Pointer les potentiels bénéfices sur sa santé qu'un changement temporaire d'alimentation peut engendrer (moins d'infections, une meilleure qualité de vie...) est important pour déclencher la réflexion, la motivation, la mise en œuvre et le suivi des conseils.

Aider le patient à vivre avec une neutropénie chimio-induite, c'est le rendre acteur dans la gestion de cet effet iatrogène. ▀

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Médicaments du métabolisme phosphocalcique

La vitamine D, véritable hormone, joue un rôle majeur dans la croissance et la minéralisation osseuse mais peut se révéler toxique à hautes doses, entraînant une hypercalcémie. Pour ses propriétés favorisant la minéralisation osseuse, le téraparatide, analogue de parathormone, est indiqué dans la prise en charge de l'ostéoporose, en seconde ligne après les bisphosphonates. À l'inverse, la calcitonine exerce un effet hypocalcémiant mis à profit dans la maladie de Paget ou en cas d'hypercalcémie maligne. Le rôle du pharmacien est d'accompagner les patients, de contrôler l'absence d'interactions médicamenteuses et d'associer des conseils hygiéno-diététiques renforçant le bénéfice thérapeutique.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - calcitonine ; minéralisation osseuse ; parathormone ; téraparatide ; vitamine D

Le calcium et le phosphore sont des éléments minéraux majeurs de l'organisme, retrouvés principalement dans le tissu osseux dont ils assurent la minéralisation. Le calcium étant étroitement lié au phosphore, leur métabolisme bi-élémentaire ne peut être dissocié. Les principaux régulateurs sont la vitamine D, la parathormone (PTH) et la calcitonine (CT).

♦ **La vitamine D** (ou calciférol) est un stéroïde liposoluble hypercalcémiant et hyperphosphorémiant apporté par l'alimentation et obtenu par photosynthèse au niveau de la peau sous l'action des rayons ultraviolets B (UVB) (*encadré 1*). Deux formes de vitamine D existent : la vitamine D₂ ou ergocalciférol produite par les végétaux et la vitamine D₃ ou cholécalficérol produite par les animaux (notamment les poissons gras). Cette vitamine n'est active qu'à la suite de deux hydroxylations, une première (en 25) au niveau hépatique, très active et peu régulée et une seconde (en 1 alpha) au niveau rénal, régulée notamment par la PTH, pour aboutir au calcitriol (1-25(OH)₂D). La vitamine D stimule l'absorption intestinale du calcium et du phosphore par deux mécanismes (actif et hormono-dépendant). Au niveau osseux, elle favorise la minéralisation osseuse par l'intermédiaire de récepteurs intracellulaires (*Vitamin D Receptors [VDR]*) présents sur les ostéoblastes et les précurseurs des ostéoclastes et exerce un rétrocontrôle sur la PTH.

♦ **La PTH** régule le métabolisme osseux en stimulant la résorption osseuse par les ostéoclastes et en favorisant l'entrée du calcium dans les cellules, augmente la réabsorption rénale de calcium au niveau du tubule distal, tout en réduisant celle de phosphore et enfin favorise l'absorption intestinale de calcium par stimulation d'une 1 alpha-hydroxylase rénale responsable de la transformation du calcidiol inactif en calcitriol actif. C'est ainsi que la PTH est une hormone hypercalcémiant et hypophosphorémiant.

Encadré 1. Les différentes formes de la vitamine D

- Vitamine D = calciférol.
- Vitamine D₃ = cholécalficérol.
- Vitamine D₂ = ergocalciférol.
- 25 hydroxy-vitamine D = 25 (OH) D = calcidiol (forme dosée dans le plasma).
- 1-25 dihydroxy-vitamine D = 1-25(OH)₂ D = calcitriol (forme active).

♦ **La CT** mature est une hormone peptidique synthétisée sous forme de pro-hormone par les cellules C parafolliculaires de la thyroïde. Elle exerce un effet hypocalcémiant dose-dépendant. En effet, à court terme, la CT freine le transfert de calcium du liquide osseux contenu dans les canalicules vers le sang alors qu'à long terme, elle freine la résorption osseuse en réduisant l'activité des ostéoclastes. La réduction de la résorption osseuse entraîne une diminution de la concentration plasmatique en phosphore en même temps que celle du calcium. Enfin, elle réduit la réabsorption rénale de calcium favorisée par la vitamine D.

Mode d'action - Propriétés pharmacologiques

Outre le calcium lui-même, plusieurs régulateurs du métabolisme phosphocalcique sont utilisés, seuls ou en association, au premier rang desquels se trouvent les bisphosphonates [1].

♦ **En thérapeutique, les vitamines D** naturelle (cholécalficérol ou D₃) et synthétique (ergocalciférol ou D₂) et leurs métabolites 1 alpha-hydroxycholécalficérol

Série non classées

Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause
Médicaments du métabolisme phosphocalcique
Médicaments immunomodulateurs

Sébastien FAURE
Professeur des Universités

UFR santé,
département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr
(S. Faure).

Tableau 1. Principaux médicaments du métabolisme phosphocalcique.

Type	DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie
Vitamine D	Calcitriol	Rocaltrol®	Caps molles 0,25 µg	Ostéodystrophie rénale de l'enfant : 0,25 µg/jour Ostéodystrophie rénale de l'adulte, hypoparathyroïdies et pseudohypoparathyroïdies : 0,50 µg/jour, en une ou deux prises Rachitismes, ostéomalacies et hypoparathyroïdies vitamino-résistants : 0,50 µg chez l'enfant et 1 µg/jour chez l'adulte, en une ou deux prises	Quelques heures
		Silkis®	Pommade 3 µg/g	Psoriasis : une application matin et soir	
	Alphacalcidol	Un-alpha® + G	Caps 0,25, 0,5 et 1 µg, sol buv 0,10 µg/goutte	Traitement de l'ostéodystrophie rénale : adulte : 1 à 2 µg/j ; enfant < 20 kg : 1 µg/jour Prévention de l'ostéodystrophie rénale chez l'enfant : 0,5 à 1 µg/jour Rachitisme pseudo-carentiel : traitement d'attaque : 2 à 4 µg/jour ; traitement d'entretien : 0,75 à 2 µg/jour ; forme avec alopecie : 5 à 8 µg/jour Rachitismes et ostéomalacies par hypophosphatémie vitamino-résistante : 1 à 6 µg/jour Hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdismes : 1 à 3 µg/jour	24 heures
	Cholécalciférol (D ₃)	Dédrogyl®	Sol buv 15 mg/100 mL (1 goutte = 5 µg)	Nourrisson, enfant et adulte : • rachitisme carentiel : 2 à 4 gouttes/jour • prévention des troubles calciques de la corticothérapie ou des anticonvulsivants : 1 à 5 gouttes/jour • prévention de la carence en vitamine D native dans l'insuffisance rénale : 2 à 6 gouttes/jour Adulte : • ostéomalacie : 2 à 10 gouttes/jour • traitement de la carence : 2 à 5 gouttes/jour	18 à 21 jours
		Uvedose® + G	Sol buv 100 000 UI (amp de 2 mL)	Prophylaxie du rachitisme vitaminoprive : 1 à 2 amp tous les trois mois jusqu'à la cinquième année Prophylaxie de la carence vitaminique : • grand enfant et adolescent : 1 amp tous les trois mois en cas de faible ensoleillement • femme enceinte : 1 amp au sixième mois • adulte et sujet âgé : 1 amp tous les trois mois Traitement de la carence vitaminique (adulte et sujet âgé) : 1 à 2 amp par mois	15 à 40 jours
		Zymad®	Sol buv 80 000 UI (amp de 2 mL)	Prophylaxie de la carence vitaminique : • 0 à 18 mois : 1 amp tous les six mois • 18 mois à la fin de l'adolescence : 1 amp au début de l'hiver ou tous les trois mois en cas de pathologie digestive ou de traitement par anticonvulsivants • adulte à risque de carence (pathologie digestive, en institution, traitement anticonvulsivant...) : 1 amp tous les six mois Traitement de la carence vitaminique : • enfant : 1 amp, renouvelable une fois à 6 mois • adulte et sujet âgé : 1 amp, renouvelable une ou deux fois sur six mois (maxi 600 000 UI/an)	
			Sol buv 200 000 UI (amp de 2 mL)		
	Ergocalciférol (D ₂)	Adrigyl®, Zymad®	Sol buv 10 000 UI/mL (1 goutte = 333 IU)	Enfant jusqu'à 5 ans : • lait enrichi en vitamine D : 400 à 1 000 UI/jour • lait non enrichi en vitamine D : 1 000 à 2000 UI/jour Adolescent : 400 à 1 000 UI/jour Femme enceinte : 400 à 1 000 UI/jour pendant le troisième trimestre de grossesse Allaitement : 800 à 1 000 UI/jour, en période hivernale ou en cas de non-exposition solaire Sujet âgé : 400 à 2 000 UI/jour Carence en vitamine D (rachitisme, ostéomalacie, hypocalcémie néonatale) : 2 000 à 4 000 UI/jour pendant trois à six mois	
		Uvestérol D®	Sol buv 5 000 UI/mL (dose L = 800 UI, dose n° 1 = 1 000 UI, dose n° 2 = 1 500 UI)		
		Sterogyl®	Sol buv 2 000 000 UI/100 mL (1 goutte = 400 UI = 10 µg)		
			15 A : sol buv 600 000 UI/1,5 mL en amp 15 H : sol inj (IM) et buv 600 000 UI/1,5 mL en amp	Adulte : 1/2 à 1 amp (soit 300 000 à 600 000 UI), en une seule prise, une fois/an	
Analogue de parathormone	Tériparatide	Forsteo®	Sol inj en stylo prérempli 20 µg/80 µL	20 µg une fois/j pendant 24 mois au maximum	1 heure
Calcitonine	Calcitonine de saumon	Cadens®, Calsyn® + G	Sol inj 50 UI/0,5 mL et 100 UI/1 mL en amp ou seringue préremplie	Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine (fractures ostéoporotiques récentes) : 100 UI/jour ou 50 UI deux fois/jour (sous-cutané [SC] ou intramusculaire [IM]) pendant deux à quatre semaines Maladie de Paget : 100 UI/jour (SC ou IM) pendant trois à six mois au maximum Hypercalcémie d'origine maligne : 100 (jusqu'à 400) UI toutes les six à huit heures (SC ou IM)	50 à 80 min
	Calcitonine synthétique de saumon	Miacalcic®	Sol p perf 50 UI/1 mL		

(ou alfacalcidol) et bihydroxylé (calcitriol) actif sont utilisés (encadré 2, tableau 1).

◆ **Le téraparatide** est un analogue protéique de la PTH capable de se lier aux récepteurs spécifiques de la PTH avec la même affinité. En fonction de la dose et de la voie d'administration, la PTH administrée présente une action catabolisante ou anabolisante sur les cellules osseuses. En effet, l'administration discontinue en bolus quotidien de téraparatide n'aura pas le même effet que la PTH endogène libérée en continu. Son administration sous-cutanée augmente le recrutement des préostéoblastes et la maturation d'ostéoblastes bordants, tout en réduisant leur apoptose. Ainsi, le téraparatide augmente le nombre d'ostéoblastes responsables de la formation osseuse, permettant de renforcer la masse osseuse.

◆ **La CT** la plus utilisée en thérapeutique aujourd'hui a pour origine le saumon.

Pharmacocinétique

La concentration plasmatique de base du calcitriol est de 30 à 40 pg/mL chez l'adulte ; elle est un peu plus élevée chez l'enfant et l'adolescent. Après administration orale de 1 à 2 µg, le taux plasmatique atteint un maximum vers la sixième heure, puis décroît pour rejoindre les valeurs de base après la douzième heure. La demi-vie plasmatique est de quelques heures mais les effets biologiques peuvent persister deux à quatre jours. L'élimination s'exerce sous forme de métabolites par voies urinaire et fécale.

Compte tenu de sa nature protéique, le téraparatide est administré par voie injectable (tableau 2). La biodisponibilité de la CT est bonne et similaire pour les deux voies d'administration (sous-cutanée [SC] et intramusculaire [IM]), de l'ordre de 70 %. La CT de saumon, la plus utilisée en thérapeutique car de demi-vie longue (30 minutes contre 10 minutes pour la CT humaine) est rapidement absorbée et éliminée (respectivement en 10 à 15 minutes et en 50 à 80 minutes). Les concentrations plasmatiques maximales, après administration, sont atteintes dans l'heure qui suit. La liaison aux protéines plasmatiques est de 30 à 40 %, ce qui génère un risque d'interaction médicamenteuse. La CT est essentiellement métabolisée par protéolyse au niveau rénal et les métabolites ne possèdent pas d'activité. La clairance métabolique est donc beaucoup plus faible chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale par rapport aux sujets sains.

Encadré 2. La vitamine D en chiffres

1 µg = 2,5 nmol = 40 unités internationales (UI).
Dosage plasmatique de la 25(OH) D : 1 ng/mL = 2,5 nmol/L.

Tableau 2. Pharmacocinétique du téraparatide.

Biodisponibilité	95 % par voie sous-cutanée
Métabolisme	Hépatique
Excrétion	Rénale
Demi-vie	1 heure

L'effet de la CT peut être suivi par le dosage des marqueurs du remodelage osseux tels que les phosphatases alcalines sériques.

Indications

◆ **La vitamine D** est utilisée dans le cadre de traitements préventifs ou curatifs d'une carence en vitamine D. Une carence en vitamine D peut provoquer : un rachitisme chez le sujet jeune (en cas d'ensoleillement insuffisant, chez l'enfant à peau pigmentée ou de groupes sociaux défavorisés) ou des ostéopathies carentielles chez l'adulte (ostéomalacie).

◆ **Le téraparatide** est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture (ostéoporose post-ménopausique ou masculine). Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée. Le téraparatide peut aussi être utilisé dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

◆ **La CT** est utilisée :

- en prévention de perte osseuse aiguë en raison d'immobilisation soudaine (traitement recommandé de deux semaines avec une durée maximale de quatre) ;
- dans la maladie de Paget en cas de contre-indication ou d'absence de réponse aux traitements alternatifs (durée limitée à trois mois) ;
- dans le traitement d'hypercalcémie causée par un cancer. Le traitement par calcitonine doit être limité au temps le plus court avec une dose effective minimale.

Contre-indications

◆ **La vitamine D** est contre-indiquée en cas d'hypercalcémie, d'hypercalciurie ou de lithiase calcique.

◆ **Le téraparatide** est contre-indiqué en cas :

- d'hypercalcémie préexistante ;
- d'insuffisance rénale grave ;
- de maladie osseuse métabolique autre que l'ostéoporose primaire (dont l'hyperparathyroïdie et la maladie de Paget) ;
- d'élévation inexpliquée de la concentration de phosphatases alcalines ;

- d'antécédents de radiothérapie externe ou interne touchant le squelette ;
- de métastases osseuses ou d'antécédents de tumeurs squelettiques malignes.

Le téraparatide doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une lithiase urinaire en raison du risque d'aggravation de la pathologie ou en cas d'insuffisance rénale.

♦ **De son côté, la CT** est contre-indiquée :

- chez les patients souffrant d'hypocalcémie ;
- chez l'enfant de moins de 18 ans en ce qui concerne la CT de saumon.

La CT injectable peut entraîner des sensations vertigineuses transitoires qui peuvent altérer les réactions du patient, auquel cas ces derniers ne doivent pas conduire ou utiliser des machines.

Grossesse et allaitement

♦ **La vitamine D** peut être prescrite, dans les conditions normales d'utilisation, pendant la grossesse et au cours de l'allaitement.

♦ **Le téraparatide** est contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement car son effet sur le fœtus et son passage dans le lait maternel n'ont pas été étudiés. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes efficaces de contraception lors du traitement.

♦ **La CT** n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. Elle peut toutefois être utilisée durant la grossesse si le médecin juge le traitement absolument nécessaire. Chez l'animal, la CT de saumon a entraîné une diminution de la lactation et a été retrouvée dans le lait. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement.

Effets indésirables

♦ **La vitamine D ou ses dérivés hydroxylés** provoquent, à doses fortes et/ou prolongées, une hypervitaminose D. Le tableau clinique est identique à une hypercalcémie aiguë et, dans sa forme chronique, une atteinte rénale due à une fixation du calcium sur le rein (néphrocalcinose entraînant une insuffisance rénale irréversible) peut être retrouvée.

♦ **Le téraparatide** peut engendrer de manière fréquente :

- des troubles généraux (fatigue, asthénie, crampes, douleurs thoraciques, manifestations transitoires au site d'injection incluant douleurs, gonflements, érythèmes, hématomes localisés, prurit et saignement mineur) ;
- des affections gastro-intestinales (nausées, vomissements, hernie hiatale, reflux gastro-œsophagien) ;
- des atteintes respiratoires (dyspnée) ;
- des affections cardiovasculaires (palpitations, hypotensions) ;

À retenir

Les besoins en calcium et phosphore varient selon l'âge des individus. Ils sont plus importants chez l'enfant, la femme enceinte et les personnes âgées.

Ces minéraux sont apportés essentiellement par l'alimentation. Le calcium alimentaire provient principalement des produits laitiers alors que le phosphore est retrouvé dans la majorité des aliments, si bien que la carence reste exceptionnelle.

- des atteintes cutanées (hypersudation) ;
- des anomalies métaboliques (hypercholestérolémie) ;
- des atteintes hématologiques (anémies) ;
- des troubles neuropsychiatriques (vertiges, céphalées, sciatique, syncope, dépression).

Par ailleurs, le téraparatide peut être responsable d'augmentations légères et transitoires de la calcémie après l'injection. Des études menées chez le rat ont montré une augmentation de l'incidence des ostéosarcomes après son administration prolongée.

♦ **La CT** peut provoquer :

- des altérations de l'état général (asthénie, œdème facial ou périphérique, syndrome grippal) ;
- des troubles du système nerveux (céphalée, dysgueusie, tremblement, vertige) ;
- des atteintes immunitaires (anaphylaxie, asthme, œdème de Quincke) ;
- des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, douleur abdominale, nausée, vomissement) ;
- des troubles métaboliques (hyperglycémie, hypocalcémie, hypo-insulinémie).

Interactions médicamenteuses

♦ **L'association de vitamine D ou téraparatide** doit être évitée avec :

- la digoxine puisque certains patients présentant une hypercalcémie seraient prédisposés à une intoxication digitale, l'hypercalcémie potentialisant les effets digitaux (par inhibition de la pompe Na^+K^+ ATPase) ; le téraparatide sera donc administré avec prudence aux patients traités par la digoxine ;
- l'hydrochlorothiazide ou le furosémide du fait du risque potentiel de réduction par les diurétiques de l'effet excréteur du calcium du téraparatide au niveau urinaire.

♦ **Après administration de CT**, une hypocalcémie s'observe, particulièrement au début du traitement chez les patients présentant un taux anormalement élevé de renouvellement osseux. Cet effet s'estompe à mesure que l'activité ostéoclastique s'atténue. Toutefois, la prudence doit être de rigueur chez les patients traités par digitaux ou inhibiteurs calciques car leurs effets

pourraient en être modifiés. Une adaptation posologique de ces médicaments peut être nécessaire. L'utilisation de calcitonine en association avec les bisphosphonates peut générer un effet hypocalcémiant additif.

Associations

Dans la prise en charge de l'ostéoporose, la vitamine D est classiquement associée au calcium afin d'en améliorer l'absorption intestinale et sa fixation sur le tissu ostéoïde. L'apport de calcium a pour objectif de corriger la carence calcique alimentaire, sachant que les besoins journaliers en calcium sont de l'ordre de 1 000 à 1 500 mg de calcium-élément et 500-1 000 UI/jour de vitamine D.

Modalités de prescription

Forsteo® est un médicament d'exception, remboursé à 65 % dans l'ostéoporose avec au moins deux fractures vertébrales chez la femme ménopausée, chez l'homme et dans l'ostéoporose cortisonique sur une durée maximale de 18 mois.

Stratégie thérapeutique

En traitement curatif, la première étape est de corriger l'insuffisance en vitamine D, l'objectif de concentration sérique étant de $25(\text{OH})\text{D} > 30 \text{ ng/mL}$:

- si la concentration sérique $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/mL}$, administration de quatre ampoules de 100 000 UI (ou cinq ampoules de 80 000 UI) à raison d'une ampoule toutes les deux semaines ;
- si la concentration sérique $25(\text{OH})\text{D}$ se situe entre 20 et 30 ng/mL , administration de deux ampoules de 100 000 UI espacées de deux semaines.

Une seconde étape doit permettre de maintenir la concentration sérique $25(\text{OH})\text{D} > 30 \text{ ng/mL}$, à raison de 100 000 UI de vitamine D₃ tous les deux ou trois mois en fonction de la correction obtenue.

♦ **Le téraparatide** doit être injecté dans la cuisse ou le ventre une fois par jour pendant la période de prescription et la posologie recommandée est de 20 µg. La durée maximale de traitement est de 24 mois au cours de la vie d'un patient.

♦ **La CT** injectable n'a pas, en l'absence d'étude clinique pertinente, d'intérêt clinique démontré dans la prévention de la perte osseuse liée à une immobilisation. Malgré un niveau de preuve d'efficacité faible, la calcitonine injectable conserve une place limitée dans la prise en charge de certaines situations cliniques : la maladie de Paget et l'hypercalcémie maligne (notamment en cas d'intolérance aux bisphosphonates). Elle est donc un médicament de seconde intention de ces deux indications.

Conseils associés

♦ **Une augmentation des apports alimentaires en vitamine D** est pratiquement inopérante à elle seule en

cas de carence. Les huiles de poisson, notamment l'huile de foie de morue et le poisson frais, sont les seuls aliments à en comporter une teneur suffisante. De plus, la vitamine D₂, qui est présente dans certaines denrées alimentaires, est moins efficace que la vitamine D₃. La vitamine D peut être administrée à n'importe quel moment de la journée ou du repas, mais il est conseillé de respecter un horaire fixe de manière à éviter de potentiels oublis de prise.

♦ **Afin de limiter le risque de fausse route lors de l'administration chez le nourrisson**, il est particulièrement important :

- de toujours administrer le produit avant la tétée ou le biberon ;
 - d'utiliser exclusivement la pipette doseuse fournie pour administration orale ;
 - d'installer l'enfant éveillé en position semi-assise au creux du bras, la tête reposant sur le bras ;
 - d'introduire la pipette à environ 1 cm dans la bouche et de la placer contre l'intérieur de la joue, de laisser téter l'enfant, puis de lui donner le sein ou le biberon ; si l'enfant ne tète pas, il faut appuyer très lentement sur le piston de la pipette afin que le produit s'écoule goutte à goutte dans la bouche ;
 - de ne pas allonger l'enfant immédiatement après l'administration ;
 - de rincer la pipette à l'eau après chaque utilisation.
- Les solutions de vitamine D étant aqueuses, elles peuvent être administrées dans un biberon de faible volume avant la tétée.

En cas de reflux gastro-œsophagien, de problèmes digestifs ou de troubles de la déglutition, le médicament ne doit pas être administré pur, mais dans une tétine adaptée à l'enfant, après dilution dans un petit volume d'eau ou de lait (environ 2 mL).

♦ **Le stylo injecteur de téraparatide** doit être conservé au réfrigérateur (sans être congelé) et laissé hors du réfrigérateur le moins longtemps possible au cours de son usage. Pour l'utiliser, le patient doit recevoir une formation et des instructions d'utilisation par un professionnel de santé qualifié. Le stylo peut être utilisé pendant un maximum de 28 jours à compter de la première injection. Après ce délai, il doit être jeté même s'il reste de la solution. L'aiguille du stylo doit être changée à chaque injection. Celle-ci peut être effectuée dans la cuisse ou l'abdomen à n'importe quelle heure mais il est recommandé de respecter le même moment de la journée pour renforcer l'adhésion au traitement.

♦ **La CT doit être conservée au réfrigérateur** (entre + 2 et + 8 °C). La CT de saumon peut être administrée au coucher afin de réduire l'incidence des nausées ou des vomissements qui pourraient se produire, en particulier au début du traitement. ▀

Référence

[1] Faure S. Médicament de l'ostéoporose. Act Pharm. 2014;533:5-6.

Pour en savoir plus

- Benhamou CL, Souberbielle B, Cortet B et al. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO). Presse Med. 2011;40:673-82.
- Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. Arch Pediatr. 2012;19(3):316-28.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Évaluez-vous !

Ce QCM vous permet de vérifier les connaissances acquises à la lecture du numéro d'*Actualités pharmaceutiques*.

Sébastien FAURE

Professeur des Universités

UFR santé,
département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

1. Parmi les affirmations suivantes concernant l'ordonnance commentée, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A** ☐ Le téraparatide appartient à la classe des bisphosphonates
- B** ☐ Le parmesan est le fromage le plus riche en calcium
- C** ☐ Si un prélèvement sanguin doit être effectué, il devra l'être au moins 16 heures après la dernière injection de Forsteo®
- D** ☐ Forsteo® peut se conserver hors du réfrigérateur 28 jours après ouverture
- E** ☐ La consommation d'alcool supérieure à trois verres par jour est un facteur de risque d'ostéoporose

2. Parmi les affirmations suivantes concernant Stalinon®, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A** ☐ Pouvait être délivré sans ordonnance
- B** ☐ A entraîné des décès lors de son utilisation
- C** ☐ Est à l'origine de la mise en place de la procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM)
- D** ☐ Augmente le risque de phocomélie à la descendance lorsqu'il est utilisé en début de grossesse
- E** ☐ Renfermait le principe actif thalidomide

3. Parmi les affirmations suivantes concernant le thalidomide, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A** ☐ A entraîné des décès lors de son utilisation
- B** ☐ Est à l'origine de la mise en place de la procédure d'AMM
- C** ☐ Augmente le risque de phocomélie à la descendance lorsqu'il est utilisé en début de grossesse
- D** ☐ S'est révélé toxique dans le cadre du respect des indications
- E** ☐ A été détourné de son utilisation

4. Parmi les affirmations suivantes concernant le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A** ☐ Est créé en 1978 en Europe sous la forme d'un dossier facultatif
- B** ☐ A débuté en 1983 en Europe et a été transposé dans le droit français en 1985
- C** ☐ Est un document au contenu réglementairement défini
- D** ☐ Vise uniquement à accompagner le médecin dans sa prescription
- E** ☐ Doit être approuvé par le ministère de la Santé

5. Parmi les affirmations suivantes concernant l'aspect réglementaire du RCP, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A** ☐ Le RCP est un document annexe à l'AMM
- B** ☐ Il est devenu un référentiel à caractère opposable

- C** ☐ Une modification des données acquises de la science peut entraîner une révision complète du RCP pour une spécialité
- D** ☐ Il s'adresse aujourd'hui à tout professionnel de santé (médecin, pharmacien, infirmier, personnel de l'hôpital...)
- E** ☐ En France, les résultats des essais cliniques concernant les nouvelles spécialités doivent figurer dans le RCP

6. Parmi les affirmations suivantes concernant la publicité médicale, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A** ☐ Est réglementée de la même manière quand elle est destinée au professionnel de santé ou au grand public
- B** ☐ N'est pas réglementée au début du xx^e siècle
- C** ☐ L'affaire du Mediator® a été responsable d'une modification de la réglementation de la publicité auprès des professionnels de santé
- D** ☐ Dans les années 1900, la publicité de la spécialité Jubol® contient déjà des informations scientifiques rigoureuses et transparentes
- E** ☐ Aujourd'hui, la conception du remède est abolie dans l'imaginaire collectif

7. Parmi les affirmations suivantes concernant la commission Alexandre, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A** ☐ Est initiée en 1914 et présidée par Jean-Michel Alexandre
- B** ☐ Est créée sous l'initiative de Simone Veil
- C** ☐ Révise uniquement le *Dictionnaire Vidal*
- D** ☐ Vise à promouvoir une information rigoureuse, objective et actualisée du médicament
- E** ☐ A contribué à la densification du *Dictionnaire Vidal* au cours du temps

8. Que peut-il être mentionné à propos des digitaliques au cours du temps ?

- A** ☐ En 1914, la monographie de la Digitaline Nativelle® renseigne sur les indications du composé
- B** ☐ En 1914, la monographie contient des mentions sur le risque du produit dans son utilisation
- C** ☐ En 1963, les indications de la Digoxine® et de la Digitaline® présentent des différences
- D** ☐ En 1980, aucune mention n'est apportée dans les monographies des digitaliques concernant leur utilisation pendant la grossesse
- E** ☐ Aujourd'hui, la monographie de la Digoxine® est très documentée concernant le risque (effets indésirables, interactions médicamenteuses...)

Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr
(S. Faure).

9. Parmi les affirmations suivantes concernant l'augmentation du nombre d'informations disponibles au sein du RCP, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A ☐ Les résultats d'essais cliniques de certains médicaments nouveaux y figurent
- B ☐ Une grande part de la monographie d'Enbrel® de 2012 est consacrée à des notions en rapport avec le risque et la sécurité du médicament
- C ☐ Les monographies de 2012 du Doliprane®, de la Digoxine® et de l'Enbrel® occupent sensiblement le même espace
- D ☐ Ceci simplifie la prise en compte de son contenu par les professionnels de santé
- E ☐ Comme pour tout autre médicament, la prescription et la délivrance d'Enbrel® devraient être effectuées en prenant en considération l'intégralité du RCP

10. Parmi les affirmations suivantes concernant l'évolution des monographies entre 1914 et 2015, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A ☐ À la fin du *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques* de 1914, les médicaments sont classés en fonction de l'organe cible
- B ☐ La mention « etc. », à propos des indications, se retrouve encore aujourd'hui dans les monographies
- C ☐ En 1914, beaucoup d'industriels vantent l'innocuité de leurs spécialités au sein de leur monographie
- D ☐ En 1914, nombre de laboratoires renseignent sur la dangerosité de leurs spécialités au sein de leur monographie
- E ☐ En 1914, le registre publicitaire est très employé au sein des monographies

11. Parmi ces citations, lesquelles se trouvent ou auraient pu avoir leur place au sein des monographies du premier *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques* de 1914 ?

- A ☐ « Antiseptique non toxique, le plus sûr, le moins cher »
- B ☐ « Le plus actif des remèdes à prescrire »
- C ☐ Prescrit « dans tous les cas où l'organisme est en état d'infériorité »
- D ☐ « Constance et égalité d'effet médicamenteux »
- E ☐ « Cette découverte peut sauver votre vie ou celle d'une personne aimée »

12. Parmi les facteurs suivants, quels sont ceux qui peuvent favoriser la formation de calculs urinaires calciques ?

- A ☐ Une alimentation riche en purines
- B ☐ Une baisse prolongée de la diurèse
- C ☐ Un abus de vitamine D
- D ☐ Une infection urinaire à germes uréasiques

13. Parmi les médicaments suivants, lesquels sont susceptibles de provoquer des lithiases urinaires ?

- A ☐ L'acide acétylsalicylique
- B ☐ L'indinavir

- C ☐ Le triamtérene
- D ☐ L'acide ascorbique

14. Parmi les affirmations suivantes concernant l'amiodarone, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A ☐ C'est un antiarythmique
- B ☐ C'est un inhibiteur des canaux sodiques des cellules cardiaques
- C ☐ Elle allonge le temps de contraction cardiaque
- D ☐ C'est une molécule iodée
- E ☐ C'est une molécule à très courte durée d'action

15. Parmi les affirmations suivantes concernant les effets non désirés de l'amiodarone, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A ☐ Peuvent prendre la forme d'une photosensibilisation
- B ☐ Peuvent se manifester par une toux chronique
- C ☐ Les dysthyroïdies sont les plus détectables à l'officine
- D ☐ L'apparition d'une hypothyroïdie nécessite un arrêt de l'amiodarone
- E ☐ Les atteintes oculaires sont rares

16. Parmi les affirmations suivantes concernant ces souches homéopathiques utilisées en cas de troubles émotionnels, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A ☐ *Aconitum napellus* est utilisé lors de troubles apparaissant progressivement
- B ☐ *Argentum nitricum* convient aux sportifs patients
- C ☐ *Gelsemium sempervirens* est conseillé en cas de trac, d'inhibition par l'enjeu
- D ☐ *Staphysagria* est utile en cas de défaite vécu comme une humiliation ou une injustice
- E ☐ *Ignatia amara* est conseillé lorsque les troubles disparaissent par distraction

17. Parmi les affirmations suivantes concernant l'utilisation des souches homéopathiques chez le sportif, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A ☐ *Ruta graveolens* est conseillé dans le traitement des tendinites diverses
- B ☐ Le médicament spécifique des douleurs d'origine nerveuse est *Symphytum officinale*
- C ☐ En cas de déperdition liquidienne de tout type, *Phosphoricum acidum* est recommandé
- D ☐ *Thuya occidentalis* est la souche homéopathique de référence pour les verrues
- E ☐ *Histaminum* est l'antihistaminique de référence en homéopathie

18. Parmi les signes suivants, lesquels font partie du syndrome malin des neuroleptiques ?

- A ☐ Une fièvre élevée
- B ☐ Des nausées
- C ☐ Une rigidité musculaire
- D ☐ Une rhabdomyolyse
- E ☐ Une hypotension artérielle

19. Parmi les médicaments suivants, lesquels sont susceptibles d'engendrer un syndrome malin des neuroleptiques ?

- A ☐ L'halopéridol
- B ☐ La dompéridone
- C ☐ Le paracétamol
- D ☐ Le captopril
- E ☐ La paroxétine

20. Parmi les molécules ci-dessous, laquelle (lesquelles) exerce(nt) un effet hypercalcémiant ?

- A ☐ Ergocalciférol
- B ☐ Cholécalficérol
- C ☐ Calcium
- D ☐ Tériparatide
- E ☐ Calcitonine

Réponses au QCM du n° 552

1B, C, E. L'affinité du nomégesterol pour le récepteur de la progestérone serait 2,5 fois supérieure à celle de l'hormone naturelle. En période de ménopause, 40 % des femmes souffrent de troubles de l'humeur. Le nomégesterol peut générer des troubles de la vision.

2B, C, D. Les virus de l'hépatite B et C (VHB et VHC) peuvent donner lieu à une hépatite chronique. L'infection par le virus de l'hépatite D (VHD) est liée à l'infection par le VHB, pouvant aussi passer à l'hépatite chronique active.

3D. À l'heure actuelle, six génotypes du virus de l'hépatite C ont été mis en évidence. Ils sont numérotés en chiffres arabes, de 1 à 6.

4C, D. L'hépatite C se transmet quasi exclusivement par voie sanguine (toxicomanie intraveineuse, accident d'exposition au sang, transmission verticale mère-enfant...).

5B, C, D. La ponction biopsie hépatique (PBH) est une technique invasive d'évaluation du degré de fibrose. Actitest® s'intéresse à l'activité nécrotico-inflammatoire de la maladie.

6A, E. Les tests Elisa utilisés pour le diagnostic de l'hépatite C recherchent des anticorps immunoglobuline G (IgG) circulants. Certaines trousses peuvent aussi détecter l'antigène de core.

7B, C, E. À ce jour, NS2 et NS4B ne constituent pas des cibles thérapeutiques des antiviraux d'action directe employés dans le traitement de l'hépatite C.

8. Selon les recommandations en vigueur, les protocoles associent toujours de la ribavirine lorsqu'un seul antiviral antiviral de l'hépatite C est choisi (sofosbuvir).

9B, C. Les antiviraux de seconde génération sont disponibles en rétrocession par les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de

santé. Leur prescription hospitalière est réservée aux spécialistes en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne et infectiologie.

10A, B. Aucune vaccinothérapie n'est possible à ce jour pour la protection vis-à-vis des virus de l'hépatite C, E et G. La vaccinothérapie anti-virus de l'hépatite A (VHA) contient un virus entier inactivé (Avaxim®, Havrix®, Twinrix® en association à la fièvre typhoïde, etc.). La vaccinothérapie anti-VHB se compose d'un antigène purifié (Engerix®, HbVaxPro®, GenHevac B®, Infanrix Hexa®, etc.).

11A, C, E. Le risque de survenue d'une bradycardie brutale n'est pas connu avec le dasabuvir. L'association paritaprévir/ombitasvir + amidarone relève même d'une contre-indication.

12A, C, D. Le traitement de l'œil sec est basé sur l'administration de produits de suppléance lacrymale. Les complications au niveau de la cornée sont retrouvées en cas de sécheresse oculaire et non pas en cas de conjonctivites allergiques.

13A, D, E. L'orgelet est une pathologie inflammatoire infectieuse le plus souvent due à une infection à *Staphylococcus aureus*. Un gel ophtalmique nettoyant pourra être conseillé au cours de la blépharite ciliaire afin de retirer les squames présentes au niveau des cils.

14A, B, E. Les signes physiques de l'alcoolodépendance sont constants, notamment le matin, lorsque l'alcoolémie baisse : des tremblements fins des extrémités, des myalgies, des crampes et des paresthésies ; des sueurs, une tachycardie, de l'hypotension orthostatique ; des nausées, voire des vomissements ; de l'anxiété, une humeur dépressive, une irritabilité et une hyperémotivité.

15B, C, E. La dose maximale autorisée de baclofène est de 300 mg/jour. La posologie initiale est de 15 mg/jour

pendant deux à trois jours. L'arrêt du traitement doit se faire progressivement.

16A, D, E. Il faudra néanmoins recommander la prise de gingembre à distance des autres médicaments pris par voie orale. Les données sur le desmodium sont insuffisantes pour garantir un rapport bénéfice-risque favorable. Le millepertuis est un inducteur enzymatique pouvant diminuer l'efficacité de la chimiothérapie anticancéreuse. La sauge officinale ne contient pas de phytoestrogènes et peut donc être employée, même en cas d'antécédent de cancer hormonodépendant. Légalon® est un phytomédicament à base de fruit de chardon-marie pour lequel le rapport bénéfice-risque est favorable.

17A. Le trèfle rouge, le houblon et le soja contiennent des phytoestrogènes qu'il convient d'éviter en cas de cancer hormonodépendant. L'actée à grappes serait responsable de cas d'hépatotoxicité. Par prudence, il convient de l'éviter pendant la durée de la chimiothérapie anticancéreuse.

18B, C, D. Les poches vidangeables sont vidées toutes les trois heures et changées toutes les 24 à 48 heures. Les bains ou les douches sont envisageables car les appareillages sont imperméables, mais la poche doit être changée après le bain car ses soudures conservent l'humidité.

19A, D. L'arrêt des progestatifs en fin de cycle permet de maintenir artificiellement des saignements.

20A, C. Le traitement hormonal substitutif (THS) protégerait plutôt du cancer colorectal.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.